

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-531571

(P2004-531571A)

(43) 公表日 平成16年10月14日(2004. 10. 14)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 213/36

C O 7 D 213/36

4 C O 3 7

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/341

4 C O 5 5

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/44

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/4406

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/4433

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 182 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-500056 (P2003-500056)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月8日 (2002. 5. 8)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/014400
 (87) 国際公開番号 W02002/096876
 (87) 国際公開日 平成14年12月5日 (2002. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/293, 600
 (32) 優先日 平成13年5月25日 (2001. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AE, AU, BG, BR, CA, CN, CO, CZ, EC, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, UZ, VN, YU, ZA

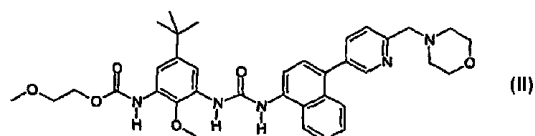
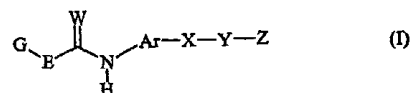
(71) 出願人 500091335
 ベーリンガー インゲルハイム ファーマ
 シューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 コネチカット州 オグ
 77 リッジフィールド リッジバリー
 ロード 900
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイトカイン生産のインヒビターとしてのカルバメート及びオキサミド化合物

(57) 【要約】

本出願では、式(I)の新規な芳香族化合物が開示され、G、E、W、Ar、X、Y及びZが開示される。この化合物は、慢性の炎症性疾患のようなサイトカイン媒介疾患又は状態の治療に有用である。該化合物を含有する医薬組成物及び該化合物の製造方法も開示される。

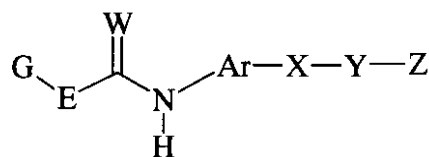


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

10

(式中、

Eは、-O-、-NH-及び-S-から選択される基であり；

Gは、

フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル；

ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソール-2-オニル、ベンゾフラン-3-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル、クロモニル；

オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリノ、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルフォリノ、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニル又はジチアニルであり；

ここで、Gは、1個のR₃で置換され、かつさらに1個以上のR₁又はR₂で置換されており；

Arは、

フェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それぞれ任意に1個以上のR₄又はR₅で置換されていてもよく；

Xは、

任意に、1~2個のオキソ基或いは1~3個のC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄アルキルアミノ鎖（それぞれ分岐若しくは不分岐）で置換されていてもよい、C₅₋₈シクロアルキル又はシクロアルケニル；

アリール、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペルジニル、ベンズイミダゾール、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニル（それぞれ任意に、独立的に1~3個のC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキルアミノ)カルボニル、NH₂C(O)、C₁₋₆アルキル-S(O)_m又はハロゲンで置換されていてもよい）であり；

40

50

Yは、

結合又は C_{1-10} 飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖（1個以上のC原子は、任意に0、N、又は $S(O)_m$ で置換されていてもよい）であり；ここで、Yは、任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ニトリル、アミノ、イミノ、フェニル又は1個以上の C_{1-4} アルキル（任意に1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）で置換されていてもよく；

Zは、

アリール、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノニル、シクロヘキサノリル、2-オキサ-若しくは2-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル若しくはテトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサラノイル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、チオモルフォリノスルホニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピロリジニル及びジオキサラニルから選択されるヘテロ環であり、上記Zは、それぞれ任意に、1~3個のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アロイル、 C_{1-3} アシル、オキソ、ヒドロキシ、ピリジニル- C_{1-3} アルキル、イミダゾリル- C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} アルキル、ニトリル- C_{1-3} アルキル、ニトリル、カルボキシ、フェニル（該フェニル環は、任意に1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ-（ C_{1-3} アルキル）アミノで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、又はフェニル- $S(O)_m$ （該フェニル環は、任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ-若しくはジ-（ C_{1-3} アルキル）アミノで置換されていてもよい）で置換されていてもよく；

或いはZは、任意に、1~3個のアミノ又はアミノ- C_{1-3} アルキル（該N原子は、任意に、独立的にアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、アロイル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル- $S(O)_m$ -又はアリール C_{0-3} アルキル- $S(O)_m$ -で一若しくは二置換されていてもよい）で置換されていてもよく、上記アミノ基に結合しているアルキル及びアリールは、それぞれ任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく；

或いはZは、任意に、このパラグラフで上述したような1~3個のアリール、ヘテロ環又はヘテロアリールで置換されていてもよく、それぞれ順番に任意にハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく；

或いはZは、ヒドロキシ、水素、ハロゲン、ニトリル、アミノ（該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、及びフェニル- $S(O)_m$ （該フェニル環は、任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ-（ C_{1-3} アルキル）アミノで置換されていてもよい）であり；

各 R_1 は、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-10} アルキル（1個以上のC原子は、任意に、独立的に0、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよい）であり、かつ前記 C_{1-10} アルキルは、任意に、1~3個の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチルで置換されていてもよく；

或いは R_1 は、

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、又はシクロヘプチルオキシ（それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで

10

20

30

40

50

置換されていてもよい) ;

フェニルオキシ又はベンジルオキシ(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換されていてもよい) ;

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル又はビスシクロヘプタニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換されていてもよい) ;

C_{3-10} 分岐若しくは不分岐アルケニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ1~3個の C_{1-5} 分岐若しくは不分岐アルキル、フェニル、ナフチルで置換されていてもよい) ;

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル又はビスシクロヘプテニル(該シクロアルケニル基は、任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい) ;

オキソ、ニトリル、ハロゲン ; 又は

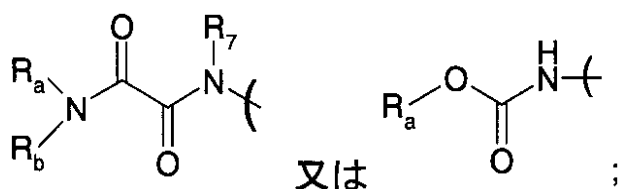
C_{3-6} アルキニル分岐若しくは不分岐炭素鎖(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、1個以上のメチレン基は、任意に、0、NH又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、かつ前記アルキニル基は、任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロルジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、1個以上の C_{1-4} アルキル(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ニトリル、モルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又はモノ-若しくはジ(C_{1-3} アルキル)アミノ(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であり ;

各 R_2 、 R_4 及び R_5 は、

C_{1-6} 分岐若しくは不分岐アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、 C_{1-6} アシル、アロイル、 C_{1-4} 分岐若しくは不分岐アルコキシ(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ハロゲン、メトキシカルボニル、分岐若しくは不分岐 C_{1-4} アルキル- $S(O)_m$ (任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、又はフェニル- $S(O)_m$ であり ;

Gに共有結合している R_3 は、下記式であり、

【化2】



ここで、 R_3 では、

R_a 及び R_b は、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-10} 飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖であり、該C原子の1つは、任意に、0又はNで置換されていてもよく、かつ任意に、オキソで置換されていてもよく ;

或いは R_a 及び R_b は、それぞれ独立的に C_{3-7} シクロアルキル C_{0-6} アルキル、フェニル C_{0-6} アルキル、ヘテロ環 C_{0-6} アルキル又はヘテロアリール C_{0-6} アルキルであり、それぞれ該 C_{0-6} アルキル部分は、任意に、オキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロ環又はヘテロアリール成分は、モルフォリノ、ピリジニル、ピペラジニル(piperadinyI)、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、ト

10

20

30

40

50

リアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズピラゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選択され、各C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環又はヘテロアリールは、任意にC₁₋₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、イミノ、ニトロ又はニトリルで置換されているとしてもよく、

或いはR_a及びR_bが結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピリジニル、ピペラジニル(piperadinyll)、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1, 3, 4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズピラゾリル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル又はインダゾリルを形成し、

或いはシクロペンタノピリジニル、シクロヘキサノピリジニル、シクロペンタノピリミジニル、シクロヘキサノピリミジニル、シクロペンタノピラジニル、シクロヘキサノピラジニル、シクロペンタノピリダジニル、シクロヘキサノピリダジニル、シクロペンタノキノリニル、シクロヘキサノキノリニル、シクロペンタノイソキノリニル、シクロヘキサノイソキノリニル、シクロペンタノインドリル、シクロヘキサノインドリル、シクロペンタノベンズイミダゾリル、シクロヘキサノベンズイミダゾリル、シクロペンタノベンズオキサゾリル、シクロヘキサノベンズオキサゾリル、シクロペンタノイミダゾリル及びシクロヘキサノイミダゾリルから選択される縮合ヘテロアリール、

ここで、上記は、それぞれ任意に、1~3個のR₆で置換されているとしてもよく、

R₆は、オキソ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシニトリル、アミノ、イミノ、グアニジノ、フェニル又はC₁₋₄アルキル(任意に1個以上のハロゲン原子で置換されているとしてもよい)から選択され；

R₇は、水素又はC₁₋₆分岐若しくは不分岐アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているとしてもよい)であり、

mは、0、1、2又は3であり；

かつ

Wは、0又は5である)

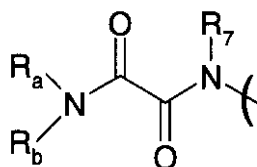
又はその製薬的に許容性の誘導体。

【請求項2】

式中、

R₃が、下記式であり、

【化3】



R₇が、水素であり；

Eが、-NH-であり；かつ

Wが0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式中、

Arが、

ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニ

10

20

30

40

50

ル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それぞれ任意に1個以上の R_4 又は R_5 基で置換されていてもよく；

Xが、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり；それぞれ任意に独立的に1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(=O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく；

かつ

Zが、

フェニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサノニル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピロリジニル及びジオキサニルから選択されるヘテロ環であり、任意に1～3個のニトリル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 CO NH_2 又はOHで置換されていてもよく；

或いはZが、任意に、このパラグラフで上述したようなフェニル、ヘテロ環又はヘテロアリールで置換されていてもよく（それぞれ、順次、任意にハロゲン、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよい）；或いはZが、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、アミノ（該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_m$ 、及びフェニル- $S(=O)_m$ （該フェニル環は、任意に、1～2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノで置換されていてもよい）である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、さらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Arが、ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、それぞれ任意に、独立的に1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(=O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく；

Yが、

結合又は

C_{1-4} 飽和炭素鎖（1個以上のC原子が、任意にO、N又はSで置換されていてもよい）であり、かつYは、任意に、独立的にニトリル又はオキソで置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

Zが、

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル、ピロリジニル、フェニルピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルであり、それぞれ任意に、1~2個の C_{1-2} アルキル又は C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよく；或いは

Zが、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、ニトリル C_{1-3} アルキル又はアミノ(C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されている)であり； 10

各 R_1 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-5} アルキル(1個以上のC原子は、任意に独立的にO、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意にオキソで置換されていてもよい)、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、ビシクロペンタニル又はビシクロヘキサニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はフェニルで置換されていてもよい)； 20

オキソ；

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルキニル(1個以上のメチレン基は、任意に、Oで置換されていてもよく、かつ任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ニトリル、又はモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であり；

かつ

各 R_2 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、プロモ、クロロ、フルオロ、メトキシカルボニル、メチル- $S(O)_m$ 、エチル- $S(O)_m$ (それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)又はフェニル- $S(O)_m$ である、 30

請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、2-ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、5-インドリル、インドリニル、インドロニル、又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており； 40

Arが、1-ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、かつXは、Arの4-位に結合しており；

Yが、

結合又は

- CH_2 -、- CH_2CH_2 -、O- CH_2CH_2 -、-C(O)-、-O-、-S-、-NH- CH_2CH_2 -、-N(CH_3)-、 $CH_2(CN)CH_2$ -NH- CH_2 又は-NH-であり；

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、ジオキサ 50

ニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニル又はニトリル C_{1-3} アルキルであり；

R_1 が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキル（1個以上のC原子は、任意に、独立的にO又はNで置換されていてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意に、オキソで置換されていてもよい）；

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びビスシクロペンタニル（任意に、1～3個のメチル基（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよい）であり；

R_2 が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、プロモ、クロロ、フルオロ、ニトリル、ニトロ、アミノであり；

かつ

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-5} アルキル、フェニル C_{0-5} アルキル（任意に、該フェニル上で C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、イミノ、ニトロ又はニトリルであり；

或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルを形成し、それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよい、

請求項4に記載の化合物。

10

20

【請求項6】

式中、

Gが、

フェニル又はピリジニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

Yが、

結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Zが、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシジル、ピペリジン-1-イル、ジメチルアミノ、テトラヒドロフラニル、ピリジニル又はジ- C_{1-3} アルキルアミノであり；

R_1 が、

tert-ブチル、sec-ブチル、フェニル、又はシクロヘキサニルであり；

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジル（該フェニル又は該ベンジルのフェニル部分は、任意にメチルで置換されていてもよい）、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノであり；

或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニルを形成し、

それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよく；

かつ R_6 が、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ニトロ、ニトリル、ヒドロキシ、カルボキシ又はオキソである、

請求項5に記載の化合物。

40

【請求項7】

式中、

Gが、フェニル（ R_3 及び1～2個の R_1 又は R_2 で置換されている）であり；

Xが、フェニル又はピリジン-3-イルであり；

50

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-3} アルキル、フェニル又はベンジルであり；
 或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、
 ピペラジニル又はピロリジニルを形成し、
 それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよく；
 かつ R_6 が、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり、

Y が、

結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

かつ、

Z が、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシ
 ジル、ピペリジン-1-イル又はジメチルアミノである、

10

請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

式中、

X の Ar 及び Y への結合が、以下の X 位であり：それぞれ 3-, 6-ピリジニル又は 1-, 4-フェニル
 ；

Y が、 $-CH_2-$ であり、かつ

R_6 が、メチル又はエチルである、

請求項 7 に記載の化合物。

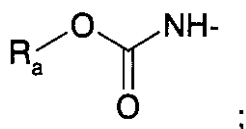
【請求項 9】

20

式中、

R_3 が、下記式であり、

【化 4】



；

E が、 $-NH-$ であり、かつ

W が、0 である、

30

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式中、

Ar が、

ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニ
 ル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それ
 ぞれ任意に、1個以上の R_4 又は R_5 基で置換されていてもよく；

X が、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピ
 リミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジ
 ル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり；それぞれ任意に
 、独立的に 1～3 個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モ
 ノ-若しくはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、モノ-若しくはジ- (C_{1-3} アルキルアミノ) カルボニ
 ル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく；

40

Z が、

フェニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミ
 ダゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール、2-オキサ-5
 -アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフ
 ィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンス
 ルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロ

50

ピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキラノニル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピロリジニル及びジオキサラニルから選択されるヘテロ環（任意に、1～3個のニトリル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 又はOHで置換されていてもよい）であり；

或いはZが、任意に、このパラグラフで上述したようなフェニル、ヘテロ環又はヘテロアリールで置換されていてもよく、それぞれ順次、任意に、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、アミノ（該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S(0)_m、及びフェニル-S(0)_m（該フェニル環は、任意に、1～2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノで置換されていてもよい）であり；

かつ、

R_a が、 C_{1-10} 飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖（該C原子の1個は、任意に、0又はNで置換されていてもよく、かつ任意に、オキソで置換されていてもよい）であり；

或いは R_a が、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-6} アルキル、フェニル C_{0-6} アルキル、ヘテロ環 C_{0-6} アルキル又はヘテロアリール C_{0-6} アルキル（該 C_{0-6} アルキル部分は、任意に、オキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロ環又はヘテロアリール成分は、モルフォリノ、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルであり、各 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環又はヘテロアリールは、任意に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、ニトロ又はニトリルで置換されていてもよい、

請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Arが、ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、それぞれ任意に、独立的に1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(=O)$ 、 C_{1-6} アルキル-S(0)_m又はハロゲンで置換されていてもよく；

Yが、

結合又は

C_{1-4} 飽和炭素鎖（該C原子の1個以上は、任意に、0、N又はSで置換されていてもよい）であり、かつYは、任意に、独立的にニトリル又はオキソで置換されていてもよく；

Zが、

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル、ピロリジニル、フェニル

10

20

30

40

50

ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルであり、それぞれ任意に、1~2個の C_{1-2} アルキル又は C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよく；或いは

Zが、アミノ(C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されている)であり；

各 R_1 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-5} アルキル(1個以上のC原子は、任意に、独立的にO、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意に、オキソ、ジオキサニル、ピロリジニル、フリル又はフェニル(それぞれ任意に、1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、 C_{1-3} アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ヒドロキシ、ニトリル及び C_{1-3} アルコキシ(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)で置換されていてもよい)；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、ビシクロペンタニル又はビシクロヘキサニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はフェニルで置換されていてもよい)；

オキソ；

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルキニル(1個以上のメチレン基は、任意に、0で置換されていてもよく、かつ任意に、1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、 C_{1-4} アルキル(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ニトリル、モルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又はモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であり；

かつ

各 R_2 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、プロモ、クロロ、フルオロ、メトキシカルボニル、メチル- $S(O)_m$ 、エチル- $S(O)_m$ (それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)又はフェニル- $S(O)_m$ であり；

或いは R_2 が、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アシルアミノ、アミノ- $S(O)_m$ 又は $S(O)_m$ アミノ(該N原子は、 C_{1-3} アルキル又はフェニルで一若しくは二置換されている)、ニトリル、ニトロ又はアミノである、

請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、2-ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、5-インドリル、インドリニル、インドロニル、又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Arが、1-ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、かつXは、Arの4-位に結合しており；

Yが、

10

20

30

40

50

結合又は

-CH₂-、-CH₂CH₂-、O-CH₂CH₂-、>C(O)、-O-、-S-、-NH-CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂又は-NH-であり；

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ピペラジニルであり、それぞれ任意に、C₁₋₂アルキル又はC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、C₁₋₆ジアルキルアミノであり；

R₁が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル（1個以上のC原子は、任意に、独立的にO又はNで置換されていてもよく、かつ前記C₁₋₅アルキルは、任意に、オキソ、ジオキサニル、ピロリジニル、フリル又はフェニル（任意に、C₁₋₃アルコキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）；

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びビシクロペンタニル（任意に、1~3個のメチル基（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよい）；又はメチルで置換されている2-テトラヒドロフラニル；

プロピニル置換ヒドロキシ又はテトラヒドロピラン-2-イルオキシであり；

R₂が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アシルアミノ、アミノ-S(O)_m又はS(O)_mアミノ（該N原子は、C₁₋₃アルキル又はフェニルで一若しくは二置換されている）、プロモ、クロロ、フルオロ、ニトリル、ニトロ、アミノ、メチルスルホニル（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）又はフェニルスルホニルであり；

かつ

R_aが、C₁₋₄アルキル（任意に、C₁₋₃アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いはR_aが、ヘテロ環C₀₋₃アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、2,5-ジオキサピロリジニル、ピペリジニル、2-オキソ-ピペリジニル及び3-オキソ-モルフォリニルから選択される）、ヘテロアリールC₀₋₃アルキル（該C₀₋₃アルキル部分は、任意にオキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル及びオキサゾリルから選択される）であるか或いはR_aが、C₃₋₆シクロアルキルC₀₋₃アルキルである、
請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

式中、

Gが、

フェニル又はピリジニルであり、ここで、Gは、1個のR₃で置換され、かつさらに1個以上のR₁又はR₂で置換されており；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

Yが、

結合、-OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-O-、CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂-、-CH₂-、>C(O)、-NH-CH₂CH₂-又は-NH-であり；

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ピペラジニルであり、それぞれ任意に、C₁₋₂アルキル又はC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、C₁₋₃ジアルキルアミノであり；

R₁が、

tert-ブチル、sec-ブチル、tert-アミル、フェニル、テトラヒドロピラン-2-イルオキシ

10

20

30

40

50

プロピニル、ヒドロキシプロピニル、トリハロメチル、2,2-ジエチルプロピオニル又はシクロヘキサニルであり；

R_2 が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、クロロ、ニトロ、アミノ、ニトリル、メチルスルホニルアミノ、ジアセチルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、 N,N -ジ(メチルスルホニル)アミノ、メチルスルホニル又はトリハロメチルスルホニルであり；

かつ、

R_a が、 C_{1-4} アルキル（任意に、 C_{1-3} アルコキシ、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アルキルアミノ、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いは R_a が、ヘテロ環 C_{0-2} アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリニル、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、2-オキソ-ピペリジニル及び3-オキソ-モルフォリニルから選択される）、ヘテロアリール C_{0-2} アルキル（該ヘテロアリールは、ピペリジニル及びオキサゾリルから選択される）であるか或いは R_a が、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-2} アルキルである、

請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

式中、

Gが、フェニル（ R_3 及び1~2個の R_1 又は R_2 で置換されている）であり；

Xが、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

R_a が、 C_{1-4} アルキル（任意に、 C_{1-3} アルコキシ、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アルキルアミノ、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いは R_a が、ヘテロ環 C_{0-2} アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1若しくは2-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、2-オキソ-ピペリジン-3-イル及び3-オキソ-モルフォリン-4-イルから選択される）、ヘテロアリール C_{0-2} アルキル（該ヘテロアリールは、ピペリジン-3若しくは4-イル及びオキサゾール-5-イルから選択される）であるか或いは R_a が、シクロプロピルメチルであり；

Yが、

-O-、-CH₂-又は>C(0)であり；

かつ、

Zが、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシジル、ピペラジン-1-イルであり、それぞれ任意に、 C_{1-2} アルキルで置換されていてもよく；或いはZが、 C_{1-2} ジアルキルアミノである、

請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

式中、

XのAr及びYへの結合が、以下のX位であり：それぞれ3,6-ピリジニル又は1,4-フェニル、2,5-ピリミジニル及び2,5-ピラジニル；

Yが、-CH₂-又は>C(0)である、

請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

該化合物が、

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-アセトアミドである化合物又はその製薬的に許容性の誘導体。

【請求項17】

以下の化合物

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-

10

20

30

40

50

ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸メチルエステル;
 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸イソプロピルエステル;
 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸2-メトキシ-エチルエステル;
 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸エチルエステル;
 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-
 ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸2-モルフォリン-4-イル-エチル
 エステル

10

から選択される化合物又はその製薬的に許容性の誘導体。

【請求項 18】

製薬的に有効量の請求項 1 に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 19】

サイトカイン媒介疾患又は状態の治療方法であって、このような治療が必要な患者に、治療的に有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 20】

前記サイトカイン媒介疾患又は状態が、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、骨関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、ギラン-バレー症候群、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、経皮的冠動脈形成術、糖尿病、毒物ショック症候群、アルツハイマー病、急性及び慢性疼痛、接触皮膚炎、アテローム性動脈硬化症、外傷性関節炎、糸球体腎炎、再灌流傷害、敗血症、骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、喘息、脳卒中、心筋梗塞、熱傷害、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、外傷続発性多臓器損傷、急性炎症成分による皮膚疾患、急性化膿性筋炎、壊死性全腸炎、血液透析、白血球交換療法及び顆粒球輸血関連症候群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記疾患が、リウマチ性関節炎、骨関節炎、クローン病、乾癬、潰瘍性大腸炎、骨粗しょう症、慢性閉塞性肺疾患及びうっ血性心不全から選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記疾患が、リウマチ性関節炎、クローン病、乾癬、慢性閉塞性肺疾患及びうっ血性心不全から選択される、請求項 21 に記載の方法。

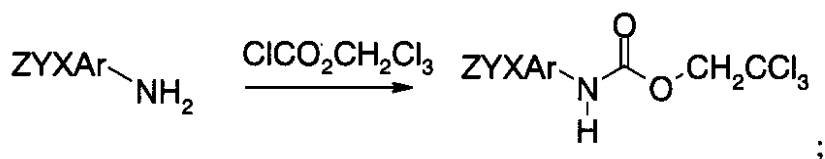
30

【請求項 23】

請求項 1 に記載の式(1)の化合物の製造方法であって、以下の工程：

a) 適切な塩基を有する適切なハロゲ化溶媒中、0～85℃で2～24時間、アリールアミンを2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメートと反応させる下記工程：

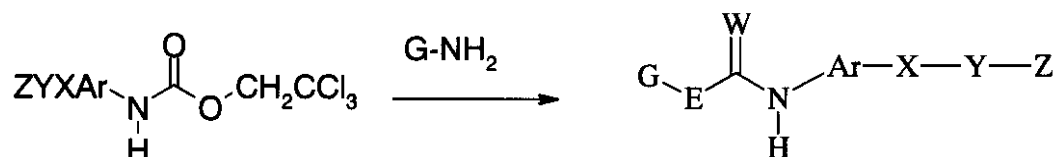
【化 5】



40

b) 工程 a) の生成物を単離し、引き続き、非プロトン性無水溶媒中、0～110℃で2～24時間、以下に示されるアリールアミンと反応させて、前記式(1)の化合物を生成する下記工程：

【化 6】



(I);

(ここで、Eは、N-Hであり、Wは、Oであり、かつG、Ar、X、Y及びZは、請求項1で定義した通りである)

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のデータ

この出願は、2001年5月25日提出の米国特許仮出願第60/293,600号に対する利益を主張する。

発明の技術分野

この発明は、炎症プロセスに關与するサイトカインの生産を阻害し、ひいては慢性の炎症性疾患のような炎症を伴う疾患及び病理状態の治療に有用な新規化合物に関する。この発明は、この化合物の製造方法及びこの化合物を含んでなる医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

腫瘍壊死因子(TNF)及びインターロイキン-1(IL-1)は、まとめて炎症誘発性サイトカインと呼ばれる重要な生物体である。これらは、いくつかの他の関連分子と一緒に感染物質の免疫認識と関係のある炎症応答を媒介する。この炎症応答は、病原感染の制限及びコントロールで重要な役割を果たす。

【0003】

炎症誘発性サイトカインのレベル上昇は、毒物ショック症候群、リウマチ性関節炎、骨関節炎、糖尿病及び炎症性腸疾患のような多くの自己免疫疾患とも関連がある(Dinareello, C.A.ら, 1984, Rev. Infect. Disease 6:51)。これら疾患では、炎症の慢性的な上昇が、観察される病態生理学の多くを悪化させ或いは引き起こす。例えば、リウマチ性滑液膜組織は、炎症性細胞に浸潤されると、軟骨及び骨の破壊をもたらす(Koch, A.Eら, 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38)。研究は、サイトカインに媒介される炎症変化が経皮的冠動脈形成術(PTCA)後再狭窄の病原に關与しうると示唆している(Tashiro, H.ら, 2001 Mar, Coron Artery Dis 12(2):107-13)。これら疾患に可能性のある薬物措置のための重要かつ公認されているアプローチは、TNF(その分泌された無細胞型ではTNFとも呼ばれる)及びIL-1のような炎症誘発性サイトカインの低減である。現在、多数の抗-サイトカイン療法が臨床試験中である。多数の自己免疫疾患でTNFに対するモノクローナル抗体による効力が実証されている(Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, 1997年4月24-5日)。これらは、リウマチ性関節炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎の治療を含む(Rankin, E.C.C.ら, 1997, British J. Rheum. 35: 334-342 及び Stack, W.A., et al., 1997, Lancet 349: 521-524)。このモノクローナル抗体は、可溶性TNFと膜結合TNFの両者に結合することで機能すると考えられる。

【0004】

TNFと相互作用する可溶性TNF受容体が設計されている。このアプローチは、TNFに向けたモノクローナル抗体について上述したアプローチと同様であり、両物質は可溶性TNF

に結合することによって、その濃度を減少させる。最近、Enbrel (Immunex, Seattle, WA) と呼ばれるこの構成物の一変形が、リウマチ性関節炎の治療のIII期臨床試験で効力を実証した (Browerら, 1997, Nature Biotechnology 15: 1240)。TNF 受容体の別の変形、Ro 45-2081は (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ)、アレルギー性肺炎及び急性肺損傷の種々の動物モデルで効力を実証した。Ro 45-2081は、重鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域に融合し、真核細胞内で発現した可溶性55 kDa ヒトTNF受容体から構築した組換えキメラ分子である (Renzettiら, 1997, Inflamm. Res. 46: S143)。

【0005】

IL-1は、大多数の病気プロセスにおける免疫エフェクター分子として関係があるとされている。IL-1受容体アンタゴニスト (IL-1ra) は、ヒト臨床試験で研究されていた。リウマチ性関節炎の治療で効力が実証されている (Antril, Amgen)。III期ヒト臨床試験では、IL-1raが敗血症性ショック症候群を伴う患者の死亡率を減少させた (Dinareello, 1995, Nutrition 11, 492)。骨関節炎は、関節軟骨の破壊を特徴とする緩徐な進行性疾患である。IL-1は、滑液内及び骨関節炎の関節の軟骨マトリックス内で検出される。IL-1のアンタゴニストは、関節炎の種々の実験モデルで軟骨マトリックス成分の分解を減らすことが示された (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58)。一酸化窒素 (NO) は、心臓のホメオスタシス、神経伝達及び免疫機能の媒介物質であり；最近、それが骨の再構築の調節に重要な効果を有することが示された。IL-1及びTNFのようなサイトカインは、NO生産の強力な刺激因子である。NOは、骨芽細胞と骨芽細胞系列の細胞に影響する骨中の重要な調節分子である (Evansら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。インシュリン依存性糖尿病につながる β -細胞破壊の促進は、IL-1への依存を示す。この障害のいくつかは、プロスタグランジン及びトロンボキサンのような他のエフェクターを通じて媒介されうる。IL-1は、シクロオキシゲナーゼIIと誘導性一酸化窒素シンセターゼ発現の両者のレベルを制御することでこのプロセスを達成できる (McDanielら, 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24)。

【0006】

サイトカイン生産のインヒビターは、誘導性シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 発現を遮断することが期待される。COX-2発現は、サイトカインによって増えることが示されており、炎症の原因であるシクロオキシゲナーゼのイソ型であると考えられる (M.K. O'Banionら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888)。従って、IL-1のようなサイトカインのインヒビターは、現在よく知られているNSAIDsのようなCOXインヒビターで治療している障害に対して効力を示すことが期待される。これら障害は、炎症及び心臓病の症状のみならず急性及び慢性疼痛を含む。

【0007】

進行中の炎症性腸疾患 (IBD) の間に数種のサイトカインの上昇が示されている。IBDを患っている患者には、腸のIL-1とIL-1raの粘膜不均衡が存在する。内因性IL-1raの不十分な生産が、IBDの病原性に寄与しているかもしれない (Cominelliら, 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49)。アルツハイマー病は、海馬領域全体にわたる β -アミロイドタンパク質沈着物、神経原線維変化及びコリン作動性機能障害の存在を特徴とする。アルツハイマー病で見られる構造及び代謝障害は、IL-1の持続型上昇に起因する可能性がある (Holdenら, 1995, Med Hypotheses, 45, 559)。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の病原性でのIL-1の役割が確認されている。IL-1raは、急性炎症現象及びHIV感染の病態生理学における異なる疾患段階に対して明白な関連性を示した (Kreuzerら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54)。IL-1及びTNFは、両方とも歯周病に関与している。歯周病に付随する破壊プロセスは、IL-1とTNFの両者の不制御に起因しうる (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266)。

【0008】

TNF 及びIL-1 のような炎症誘発性サイトカインは、敗血症性ショック及び関連する心臓機能障害、急性呼吸困難症候群 (ARDS) 及び多臓器不全の重要な媒介物質でもある。敗血症で入院している患者の研究で、TNF 及びIL-6レベルと敗血症合併症との間に相関関係が見出された (Terreginoら, 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26)。TNF は、HIV感染に関連する悪液質及び筋肉低下にも関与している (Lahdivertaら, 1988, Amer. J. Med., 85,

10

20

30

40

50

289)。肥満症は、感染症、糖尿病及び心臓病の高い発症率に関係している。TNF 発現の異常性は、上記各状態で記録されている (Loffredaら, 1998, FASEB J. 12, 57)。TNF のレベル上昇が、拒食症及び神経性過食症のような他の摂食関連障害にも関与している。拒食症と癌悪液質との間に病態生理学的な類似性が引かれている (Holdenら, 1996, Med Hypotheses 47, 423)。TNF 生産のインヒビターであるHU-211が、実験モデルで閉鎖脳損傷の結果を改善することが示された (Shohamiら, 1997, J Neuroimmunol. 72, 169)。アテローム性動脈硬化症は、炎症成分を持っていることが知られており、IL-1及びTNFのようなサイトカインは、この病気を促進すると示唆されている。動物モデルでは、IL-1受容体アンタゴニストが脂肪線条の形成を阻害することが示されている (Elhageら, 1998, Circulation, 97, 242)。

10

【0009】

慢性閉塞性肺疾患を有する患者の気道内ではTNF レベルが上昇し、それがこの病気の病原性に寄与しているかもしれない (M.A. Highamら, 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281)。循環するTNF は、この病気に伴う体重の減少にも寄与しうる (N. Takabatakeら, 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161 (4 Pt 1), 1179)。上昇したTNF レベルは、うっ血性心不全に関連することも分かっており、このレベルは該病気の重大度と相互関係がある (A.M. Feldmanら, 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537)。さらに、TNF は、肺 (Borjessonら, 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12)、臓腎 (Lemayら, 2000, Transplantation, 69, 959)、及び神経系 (Mitsuiら, 1999, Brain Res., 844, 192)の再灌流傷害に関係があるとされている。

20

【0010】

TNF は、強力な骨破壊原性物質でもあり、骨吸収及び骨吸収に係わる病気に関与している (Abu-Ameら, 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307)。TNF は、外傷性関節炎の患者の軟骨細胞内に高度に発現することも分かっている (Melchiorriら, 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165)。TNF は、糸球体腎炎の発生で重要な役割を果たすことも示されている (Le Hirら, 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625)。

【0011】

誘導性一酸化窒素シンセターゼ (iNOS)の異常な発現は、自然発症高血圧ラットの高血圧症と関連している (Chouら, 1998, Hypertension, 31, 643)。IL-1は、iNOSの発現で重要な役割を有するので、高血圧症の病原性にも役割がありうる (Singhら, 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867)。

30

【0012】

IL-1は、ラット内でブドウ膜炎を誘発することも示されており、これはIL-1ブロッカーで阻害できる (Xuanら, 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31)。IL-1、TNF及びGM-CSFを含むサイトカインは、急性骨髄性白血病の芽細胞の増殖を刺激することが示されている (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65)。IL-1は、刺激性及びアレルギー性接触皮膚炎の両者の発症に必須であることが示された。皮膚上感作は、アレルゲンを皮膚上に加える前に抗-IL-1モノクローナル抗体を投与することで阻止することができる (Mullerら, 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177)。IL-1ノックアウトマウスから得たデータは、このサイトカインの発熱における重大な関与を示している (Klugerら, 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141)。TNF、IL-1、IL-6及びIL-8を含む種々のサイトカインが発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、細胞性異化亢進及び多発性内分泌腺及び酵素応答の類型である急性期反応を惹起する (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813)。これら炎症性サイトカインの生産は、外傷又は病原性生体の侵襲に続いて急速に起こる。

40

【0013】

他の炎症誘発性サイトカインは、種々の病気状態に関係している。IL-8は、好中球の炎症又は損傷部位内への流入に関係する。IL-8に対する遮断抗体は、急性炎症における好中球関連組織損傷のIL-8に対する役割を実証した (Haradaら, 1996, Molecular Medicine Today 2, 482)。従って、IL-8生産のインヒビターは、単独で又は血栓崩壊療法、熱損傷、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、外傷続発性多臓器損傷、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分によ

50

る皮膚疾患、急性化膿性筋炎若しくは他の中樞神経系障害、血液透析、白血球交換療法、顆粒球輸血関連症候群、及び壊死性全腸炎に付随する脳卒中及び心筋梗塞のような主に好中球によって媒介される病気の治療で有用だろう。

ライノウイルスは、種々の炎症誘発性サイトカイン、主にIL-8の生産を誘発し、急性鼻炎のような症候性病気をもたらす(Wintherら, 1998, Am J Rhinol. 12, 17)。

IL-8によって発症する他の病気としては、心筋虚血及び再灌流、炎症性腸疾患などが挙げられる。

【0014】

炎症誘発性サイトカインIL-6は、急性期応答に関係している。IL-6は、多発性骨髄腫及び関連する形質細胞疾患を含む多くの腫瘍学的病気の成長因子である(Treonら, 1998, Curr Opin in Hematology 5: 42)。IL-6が中枢神経系内の炎症の重要な媒介物質であることも示されている。IL-6レベルの上昇は、AIDS痴呆症候群、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNS外傷及びウイルス性及び細菌性髄膜炎を含む数種の神経障害で見られる(Gruolら, 1997, Molecular Neurobiology 15: 307)。IL-6は、骨粗しょう症でも重大な役割を果たす。マウスモデルでは、IL-6が骨吸収をもたらす、かつ破骨細胞活性を誘発することが示されている(Ershlerら, 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487)。正常な骨とページェット病患者の骨との間には、IL-6レベルのようなサイトカインの著しい相異が生体内に存在する(Millsら, 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16)。多数のサイトカインが、悪液質に関与することが示されている。悪液質のキーパラメーターの重大度は、抗IL-6抗体又はIL-6受容体アンタゴニストによる治療によって低減することができる(Strassmannら, 1995, Cytokines Mol Ther. 1, 107)。インフルエンザのような数種の感染病は、徴候形成と宿主防御の両方でキー因子としてのIL-6及びIFN を示している(Haydenら, 1998, J Clin Invest. 101, 643)。IL-6の過剰発現は、多発性骨髄腫、リウマチ性関節炎、カストルマン病、乾癬及び更年期後の骨粗しょう症を含む多くの病気の症状に関係している(Simpsonら, 1997, Protein Sci. 6, 929)。IL-6及びTNFを含むサイトカインの生産を妨害する化合物は、マウスの受動皮膚アナフィラキシーの遮断に有効だった(Scholzら, 1998, J. Med. Chem., 41, 1050)。

【0015】

GM-CSFは、多くの治療疾患に関連する別の炎症誘発性サイトカインである。GM-CSFは、幹細胞の増殖及び分化に影響するばかりでなく、急性及び慢性の炎症に関係する数種の他の細胞を制御する。熱傷創治癒、皮膚移植回復並びに細胞静止及び放射線療法誘発粘膜炎を含む多くの病気状態でGM-CSFによる治療が試みられている(Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149)。GM-CSFは、AIDS治療に関連するマクロファージ系列の細胞内でのヒト免疫不全ウイルス(HIV)の複製でも役割を果たすようである(Croweら, 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41)。気管支喘息は、肺内の炎症プロセスを特徴とする。関係するサイトカインとしては、とりわけGM-CSFが挙げられる(Lee, 1998, J R Coll Physicians Lond 32, 56)。

【0016】

インターフェロン (IFN)は、多くの病気に関係するとされている。IFN は、移植片対宿主病の中心的な組織病理学的特徴であるコラーゲン沈着の増加に関連している(Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22)。腎臓移植後、患者を急性の骨髄性白血病で診断された。末梢血サイトカインの遡及解析は、GM-CSF及びIFN のレベルの上昇を示した。このレベル上昇は、末梢血液中の白血球数の増加と一致していた(Burkeら, 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173)。インシュリン依存性糖尿病(1型)の発症は、ランゲルハンス島細胞内でのINF を生産するT細胞の蓄積に関係づけることができる(Ablumunitsら, 1998, J Autoimmun. 11, 73)。IFN は、多発性硬化症(MS)及びAIDS痴呆症候群のような病気、TNF、IL-2及びIL-6と共に中枢神経系内の病変の発生前に大部分の末梢性T細胞の活性化をもたらす(Martinoら, 1998, Ann Neurol. 43, 340)。アテローム硬化型病変は、心臓及び大脳の感染の原因と成りうる動脈疾患をもたらす。これら病巣には、多くの活性化免疫細胞、主にT細胞及びマクロファージが存在する。これら細胞がTNF、IL-1及びINF のよう

な大量の炎症誘発性サイトカインを生産する。これらサイトカインが、血管平滑筋細胞周囲のアポトーシス又はプログラム細胞死を促し、その結果アテローム硬化性病変をもたらすと考えられる(Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76)。アレルギー被験者は、Vesputil毒液による誘発後IFN に特異的なmRNAを生産する(Bonayら, 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342)。IFN を含む多数のサイトカインの発現は、遅延型過敏性反応に従って増加するので、アトピー性皮膚炎におけるIFN の役割を示している(Szepietowskiら, 1997, Br J Dermatol. 137, 195)。胎児の脳マラリアの場合、組織病理学及び免疫組織学研究が行われた。他のサイトカインのうちIFN の上昇の証拠が観察され、この病気における役割を示している(Udomsangpetchara, 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501)。種々の感染症の病原性におけるフリーラジカル種の重要性が立証されている。一酸化窒素合成経路は、IFN のような炎症誘発性サイトカインの誘発を介した特定ウイルスによる感染に応じて活性化される(Akaikeら, 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64)。慢性的にB型肝炎ウイルス(HBV)で感染されている患者は、肝硬変及び肝細胞癌を発症しうる。HBVトランスジェニックマウスでのウイルス遺伝子の発現及び複製は、IFN 、TNF及びIL-2で媒介される転写後メカニズムによって抑制することができる(Chisariら, 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261)。IFN は、選択的にサイトカイン誘発骨吸収を阻害することができる。骨再構築で重要な調節分子である一酸化窒素(NO)の媒介を通じてこれを行うのである。NOは、以下のような病気で骨の病気の媒介物質として関与しうる：リウマチ性関節炎、骨溶解に伴う腫瘍及び閉経後の骨溶解(Evansら, 1996, J Bone Miner Res. 11, 300)。遺伝子欠損マウスによる研究は、IFN のIL-12依存生産が、初期の寄生虫成長の制御に重大であることを示した。このプロセスは、一酸化窒素に非依存性であるが、慢性的な感染の制御は、NO依存性であるようだ(Alexanderら, 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355)。NOは、重要な血管拡張剤であり、心臓発作でのその役割について確証的な証拠が存在する(Kilbournら, 1997, Dis Mon. 43, 277)。IFN は、おそらくTH1表現型のCD4+リンパ球の媒介によるクローン病及び炎症性腸疾患(IBD)のような慢性腸炎の進行に必要である(Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43)。血清IgEレベルの上昇は、気管支喘息及びアトピー性皮膚炎のような種々のアトピー性疾患に関連する。IFN のレベルは、血清IgEとは負の相関であり、アトピー患者におけるIFN の役割を示唆している(Teramotoら, 1998, Clin Exp Allergy 28, 74)。

10

20

30

40

50

【0017】

WO 01/01986は、TNF- α を阻害する能力があると主張している特定化合物を開示している。この開示された特定のインヒビターは、以下に本出願で開示する新規な化合物とは、構造的に異なる。WO 01/01986で開示されている特定化合物は、以下の病気の治療に有効であると示されている：HIV感染関連痴呆、緑内障、視覚神経障害、視覚神経炎、網膜虚血、レーザー誘発視覚障害、外科手術又は外傷誘発増殖性ガラス体網膜疾患、脳虚血、低酸素虚血、低血糖症、ドモイン酸(domonic acid)中毒、酸素欠乏症、一酸化炭素又はマンガンを又はシアン中毒、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭及び脊髄の外傷、発作、てんかん、オリーブ橋小脳萎縮症、神経障害性疼痛症候群、糖尿病性神経障害、HIV-関連神経障害、MERRF及びMELAS症候群、レーバー病、ウェルニッケの脳疾患、レット(Rett)症候群、ホモシスチン尿症、高プロリン血症、高ホモシスチン血症、非ケトーシス性高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸性アミノ酸尿症、亜硫酸酸化酵素欠損症、複合系統病、鉛脳症、トゥーレット症候群、肝性脳症、薬物中毒、薬物耐性、薬物依存症、うつ病、不安及び精神分裂症。

【0018】

1種以上の上記炎症性サイトカインの放出を調節する化合物は、これらサイトカインの放出に関連する病気の治療に有用でありうる。例えば、WO 98/52558は、ヘテロアリアル尿素化合物がサイトカイン媒介疾患に有用であると開示している。WO 99/23091は、別分類の尿素化合物が抗-炎症性物質として有用であることを開示している。WO 99/32463は、アリアル尿素及びそのサイトカイン疾患及びタンパク質分解酵素媒介疾患の治療での使用に

関する。WO 00/41698は、アリール尿素がp38 MAPキナーゼ疾患の治療に有用であることを開示している。

【0019】

米国特許第5,162,360号は、N-置換アリール-N'-ヘテロ環置換尿素化合物が高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症の治療に有用であることを開示している。

上で引用した研究は、サイトカイン生産の阻害が種々の病気状態の治療で有益であるという原理を支持している。最近の開発でいくつかのタンパク質療法があり、特定の病気に承認されている。タンパク質療法を実現するには費用がかかり、かつバイオアベイラビリティ及び安定性の問題がある。従って、最適化した効率、薬物動態学及び安全プロファイルを有する、サイトカイン生産の新規な小分子インヒビターが要望されている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

発明の簡単な概要

上で引用した研究に鑑み、種々の病気状態を治療するためのサイトカイン生産を阻害する化合物が明白に要望されている。

それゆえに、本発明の目的は、インターロイキン-1及び腫瘍壊死因子のような炎症性サイトカインの放出を阻害する新規なカルバメート及びオキサミド化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の新規化合物を用いて、慢性炎症性疾患のような炎症を伴う疾患及び病理状態を治療する方法を提供することである。

20

また、本発明のさらなる目的は、上記新規化合物の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

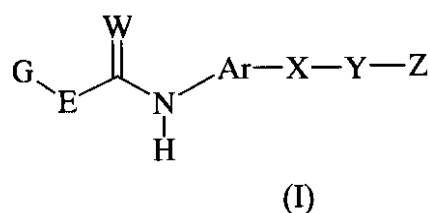
【0021】

発明の詳細な説明

本発明の最も広い一般的な局面では、

下記式(I)の化合物：

【化1】



30

(式中、

Eは、-O-、-NH-及び-S-から選択される基であり；

Gは、

フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル；

40

ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソール-2-オニル、ベンゾフラン-3-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル、クロモニル；

オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリノ、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラ

50

メチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、3,4-ジヒドロ-2-H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルフォリノ、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニル又はジチアニルであり；

ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

【0022】

Arは、

フェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それぞれ任意に1個以上の R_4 又は R_5 で置換されていてもよく；

Xは、

任意に、1~2個のオキソ基或いは1~3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は C_{1-4} アルキルアミノ鎖（それぞれ分岐若しくは不分岐）で置換されていてもよい、 C_{5-8} シクロアルキル又はシクロアルケニル；

アリール、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ビペラジニル、ベンズイミダゾール、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニル（それぞれ任意に、独立的に1~3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよい）であり；

Yは、

結合又は C_{1-10} 飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖（1個以上のC原子は、任意にO、N、又は $S(O)_m$ で置換されていてもよい）であり；ここで、Yは、任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ニトリル、アミノ、イミノ、フェニル又は1個以上の C_{1-4} アルキル（任意に1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）で置換されていてもよく；

【0023】

Zは、

アリール、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノニル、シクロヘキサノリル、2-オキサ-若しくは2-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル若しくはテトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサラノイル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、チオモルフォリノスルホニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピロリジニル及びジオキサラニルから選択されるヘテロ環であり、上記Zは、それぞれ任意に、1~3個のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アロイル、 C_{1-3} アシル、オキソ、ヒドロキシ、ピリジニル- C_{1-3} アルキル、イミダゾリル- C_{1-3} アルキル、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} アルキル、ニトリル- C_{1-3} アルキル、ニトリル、カルボキシ、フェニル（該フェニル環は、任意に1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、又はフェニル- $S(O)_m$ （該フェニル環は、任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はモノ-若しくはジ- $(C$

10

20

30

40

50

$1-3$ アルキル)アミノで置換されていてもよい)で置換されていてもよく;

【0024】

或いはZは、任意に、1~3個のアミノ又はアミノ- C_{1-3} アルキル(該N原子は、任意に、独立的にアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、アロイル、 C_{1-3} アシル、 C_{1-3} アルキル-S(O)_m-又はアリール C_{0-3} アルキル-S(O)_m-で一若しくは二置換されていてもよい)で置換されていてもよく、上記アミノ基に結合しているアルキル及びアリールは、それぞれ任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく;

或いはZは、任意に、このパラグラフで上述したような1~3個のアリール、ヘテロ環又はヘテロアリールで置換されていてもよく、それぞれ順番に任意にハロゲン、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよく;

或いはZは、ヒドロキシ、水素、ハロゲン、ニトリル、アミノ(該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい)、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S(O)_m、及びフェニル-S(O)_m(該フェニル環は、任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよい)であり;

各 R_1 は、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-10} アルキル(1個以上のC原子は、任意に、独立的にO、N又はS(O)_mで置換されていてもよい)であり、かつ前記 C_{1-10} アルキルは、任意に、1~3個の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチルで置換されていてもよく;

【0025】

或いは R_1 は、

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、又はシクロヘプチルオキシ(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換されていてもよい);

フェニルオキシ又はベンジルオキシ(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換されていてもよい);

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル又はビスシクロヘプタニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はアリールで置換されていてもよい);

C_{3-10} 分岐若しくは不分岐アルケニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、かつ1~3個の C_{1-5} 分岐若しくは不分岐アルキル、フェニル、ナフチルで置換されていてもよい);

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル又はビスシクロヘプテニル(該シクロアルケニル基は、任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい);

オキソ、ニトリル、ハロゲン;又は

C_{3-6} アルキニル分岐若しくは不分岐炭素鎖(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよく、1個以上のメチレン基は、任意に、0、NH又はS(O)_mで置換されていてもよく、かつ前記アルキニル基は、任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロルジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、1個以上の C_{1-4} アルキル(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ニトリル、モルフォリノ、ピペリジニル、

10

20

30

40

50

ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又はモノ-若しくはジ(C₁₋₃アルキル)アミノ(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)であり;

【0026】

各R₂、R₄及びR₅は、

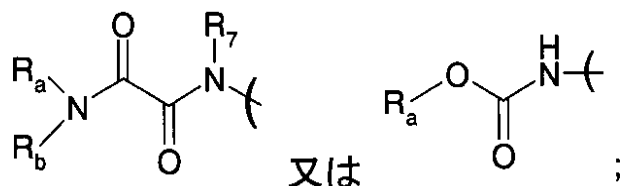
C₁₋₆分岐若しくは不分岐アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、C₁₋₆アシル、アロイル、C₁₋₄分岐若しくは不分岐アルコキシ(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、ハロゲン、メトキシカルボニル、分岐若しくは不分岐C₁₋₄アルキル-S(O)_m(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい)、又はフェニル-S(O)_mであり;

10

Gに共有結合しているR₃は、下記式であり、

【0027】

【化2】



20

【0028】

ここで、R₃では、

R_a及びR_bは、それぞれ独立的に、水素、C₁₋₁₀飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖であり、該C原子の1つは、任意に、O又はNで置換されていてもよく、かつ任意に、オキソで置換されていてもよく;

或いはR_a及びR_bは、それぞれ独立的にC₃₋₇シクロアルキルC₀₋₆アルキル、フェニルC₀₋₆アルキル、ヘテロ環C₀₋₆アルキル又はヘテロアリールC₀₋₆アルキルであり、それぞれ該C₀₋₆アルキル部分は、任意に、オキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロ環又はヘテロアリール成分は、モルフォリノ、ピリジニル、ピペラジニル(piperadiny)、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズピラゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選択され、各C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環又はヘテロアリールは、任意にC₁₋₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、イミノ、ニトロ又はニトリルで置換されていてもよく;

30

或いはR_a及びR_bが結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピリジニル、ピペラジニル(piperadiny)、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズピラゾリル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル又はインダゾリルを形成し、

40

【0029】

或いはシクロペンタノピリジニル、シクロヘキサノピリジニル、シクロペンタノピリミジニル、シクロヘキサノピリミジニル、シクロペンタノピラジニル、シクロヘキサノピラジニル、シクロペンタノピリダジニル、シクロヘキサノピリダジニル、シクロペンタノキノリニル、シクロヘキサノキノリニル、シクロペンタノイソキノリニル、シクロヘキサノイ

50

ソキノリニル、シクロペンタノインドリル、シクロヘキサノインドリル、シクロペンタノベンズイミダゾリル、シクロヘキサノベンズイミダゾリル、シクロペンタノベンズオキサゾリル、シクロヘキサノベンズオキサゾリル、シクロペンタノイミダゾリル及びシクロヘキサノイミダゾリルから選択される縮合ヘテロアリアル、

ここで、上記は、それぞれ任意に、1～3個の R_6 で置換されていてもよく、

R_6 は、オキソ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシニトリル、アミノ、イミノ、グアニジノ、フェニル又は C_{1-4} アルキル（任意に1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）から選択され；

R_7 は、水素又は C_{1-6} 分岐若しくは不分岐アルキル（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）であり、

m は、0、1、2又は3であり；

かつ

W は、0又は S である）

又はその製薬的に許容性の誘導体が提供される。

10

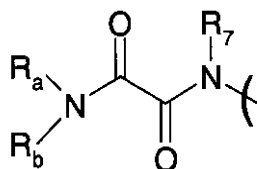
【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

本発明の第1の下位概念的局面では、上述した式(1)の化合物であって、式中、

R_3 が、下記式であり、

【化3】



20

R_7 が、水素であり；

E が、 $-NH-$ であり；かつ

W が0である、化合物が提供される。

【0031】

さらに別の実施形態では、直前で述べた式(1)の化合物であって、式中、

Ar が、

ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それぞれ任意に1個以上の R_4 又は R_5 基で置換されていてもよく；

X が、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり；それぞれ任意に独立的に1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(=O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(=O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく；

30

40

かつ

Z が、

フェニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリアル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンスルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサノニル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリ

50

ジニル、ピペリジノニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピロリジニル及びジオキサニルから選択されるヘテロ環であり、任意に1~3個のニトリル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 CO NH_2 又はOHで置換されていてもよく；

或いはZが、任意に、このパラグラフで上述したようなフェニル、ヘテロ環又はヘテロアリアルで置換されていてもよく（それぞれ、順次、任意にハロゲン、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよい）；或いはZが、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、アミノ（該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、及びフェニル- $S(O)_m$ （該フェニル環は、任意に、1~2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノで置換されていてもよい）である、化合物が提供される。

10

【0032】

本発明のさらに別の実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、さらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されて

20

あり；
Arが、ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、それぞれ任意に、独立的に1~3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(O)$ 、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 又はハロゲンで置換されていてもよく；

Yが、

結合又は

C_{1-4} 飽和炭素鎖（1個以上のC原子が、任意にO、N又はSで置換されていてもよい）であり、かつYは、任意に、独立的にニトリル又はオキソで置換されていてもよく；

30

Zが、

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル、ピロリジニル、フェニルピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルであり、それぞれ任意に、1~2個の C_{1-2} アルキル又は C_{1-2} アルコキシで置換されていてもよく；或いは

40

Zが、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、ニトリル C_{1-3} アルキル又はアミノ（ C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されている）であり；

【0033】

各 R_1 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-5} アルキル（1個以上のC原子は、任意に独立的にO、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意にオキソで置換されていてもよい）、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、ピシクロペンタニル又はピシクロヘキサニル（それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化され

50

ていてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はフェニルで置換されていてもよい）；

オキソ；

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルキニル（1個以上のメチレン基は、任意に、0で置換されていてもよく、かつ任意に、独立的に1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル（任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、ニトリル、又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ（任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）で置換されていてもよい）であり；

各 R_2 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、ブromo、クロロ、フルオロ、メトキシカルボニル、メチル-S(0)_m、エチル-S(0)_m（それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）又はフェニル-S(0)_mである、化合物が提供される。

10

【0034】

本発明のさらなる実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、2-ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、5-インドリル、インドリニル、インドロニル、又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

20

Arが、1-ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、かつXは、Arの4-位に結合しており；

Yが、

結合又は

-CH₂-、-CH₂CH₂-、O-CH₂CH₂-、-C(O)-、-O-、-S-、-NH-CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂又は-NH-であり；

30

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニル又はニトリル C_{1-3} アルキルであり；

R_1 が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキル（1個以上のC原子は、任意に、独立的にO又はNで置換されていてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意に、オキソで置換されていてもよい）；

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びビスシクロペンタニル（任意に、1~3個のメチル基（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよい）であり；

40

【0035】

R_2 が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、ブromo、クロロ、フルオロ、ニトリル、ニトロ、アミノであり；

かつ

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-5} アルキル、フェニル C_{0-5} アルキル（任意に、該フェニル上で C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、イミノ、ニトロ又はニトリルであり；

或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、

50

ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルを形成し、それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよい、化合物が提供される。

【0036】

本発明のさらなる実施形態では、直前で述べた式(1)の化合物であって、式中、

Gが、

フェニル又はピリジニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

Yが、

結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $CH_2(CN)CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Zが、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシジル、ピペリジン-1-イル、ジメチルアミノ、テトラヒドロフラニル、ピリジニル又はジ- C_{1-3} アルキルアミノであり；

R_1 が、

tert-ブチル、sec-ブチル、フェニル、又はシクロヘキサニルであり；

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ベンジル（該フェニル又は該ベンジルのフェニル部分は、任意にメチルで置換されていてもよい）、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノであり；

或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニルを形成し、

それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよく；

かつ R_6 が、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ニトロ、ニトリル、ヒドロキシ、カルボキシ又はオキソである、

化合物が提供される。

【0037】

本発明のなおさらなる実施形態では、直前に述べた(1)の化合物であって、式中、

Gが、フェニル（ R_3 及び1～2個の R_1 又は R_2 で置換されている）であり；

Xが、フェニル又はピリジン-3-イルであり；

R_a 及び R_b が、それぞれ独立的に、水素、 C_{1-3} アルキル、フェニル又はベンジルであり；

或いは R_a 及び R_b が、それに結合している窒素原子と一緒にモルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル又はピロリジニルを形成し、

それぞれ任意に、1～2個の R_6 で置換されていてもよく；

かつ R_6 が、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり、

Yが、

結合、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Zが、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシジル、ピペリジン-1-イル又はジメチルアミノである、

化合物が提供される。

【0038】

本発明のさらなる別の実施形態では、直前に述べた式(1)の化合物であって、式中、

XのAr及びYへの結合が、以下のX位であり：それぞれ3-,6-ピリジニル又は1-,4-フェニル；

Yが、 $-CH_2-$ であり、かつ

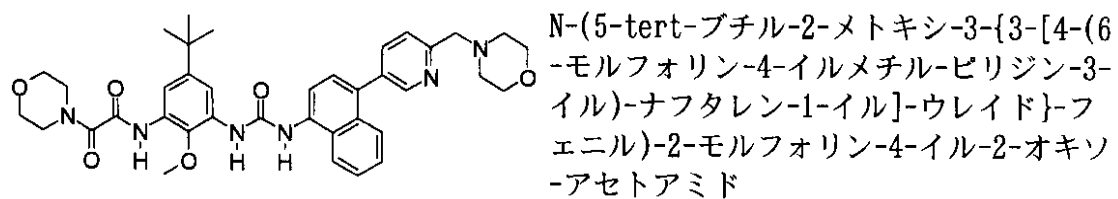
R_6 が、メチル又はエチルである、

化合物が提供される。

【 0 0 3 9 】

第 1 の下位概念的局面に包含される式 (1) の好ましい化合物は、以下の化合物

【 化 4 】



10

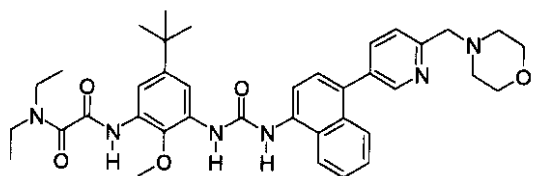
又はその製薬的に許容性の誘導体である。

【 0 0 4 0 】

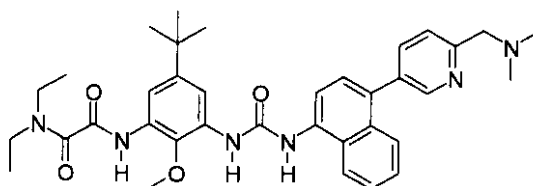
上記化合物に加え、式 (1) の以下の化合物：

【 0 0 4 1 】

【 化 5 】

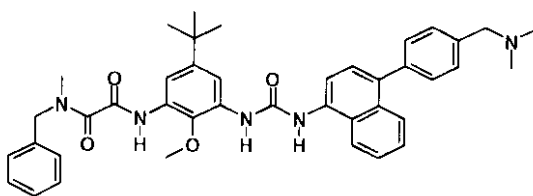


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-
3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-
フェニル)-N',N'-ジエチルオキサラム
ド;



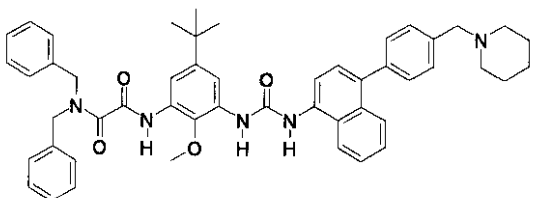
N-(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(6-ジメチル
アミノメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタ
レン-1-イル]-ウレイド}-2-メトキシ-フ
ェニル)-N',N'-ジエチルオキサラム
ド;

10

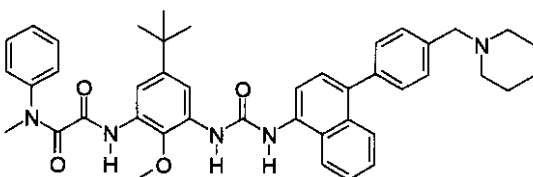


N-ベンジル-N'-(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(
4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-ナ
フタレン-1-イル]-ウレイド}-2-メトキシ
-フェニル)-N-メチル-オキサラム
ド;

20

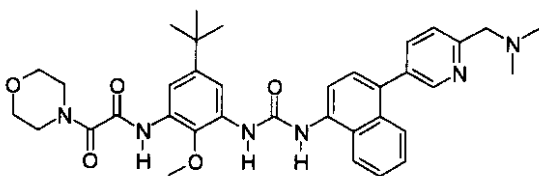


N,N-ジベンジル-N'-(5-tert-ブチル-2-メ
トキシ-3-{3-[4-(4-ピペリジン-1-イルメ
チル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-ウ
レイド}-フェニル)-オキサラム
ド;



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(
4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-
ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル
)-N'-メチル-N'-フェニル-オキサラム
ド;

30

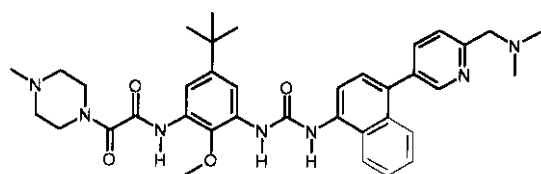


N-(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(6-ジメチル
アミノメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタ
レン-1-イル]-ウレイド}-2-メトキシ-フ
ェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキ
ソ-アセトアミド;

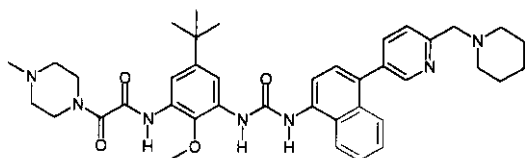
40

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】

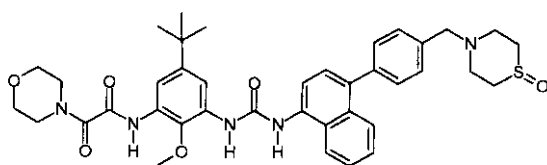


N-(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(6-ジメチル
アミノメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタ
レン-1-イル]-ウレイド}-2-メトキシ-フ
ェニル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル
)-2-オキソ-アセトアミド;



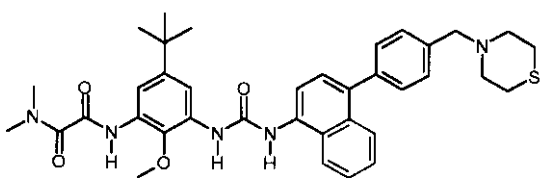
N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(
6-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル
)-2-オキソ-アセトアミド;

10

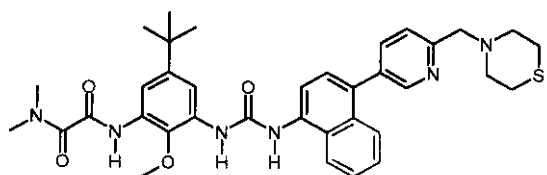


N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-[4-[
4-(1-オキソ-1λ⁴-チオモルフォリン-4-イ
ルメチル)-フェニル]-ナフタレン-1-イル
}-ウレイド)-フェニル]-2-モルフォリン-
4-イル-2-オキソ-アセトアミド;

20

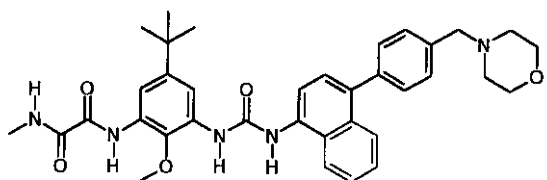


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(
4-チオモルフォリン-4-イルメチル-フェ
ニル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-N',N'-ジメチル-オキサ
ルアミド
;



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(
6-チオモルフォリン-4-イルメチル-ピリ
ジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレ
イド}-フェニル)-N',N'-ジメチル-オキサ
ルアミド;

30

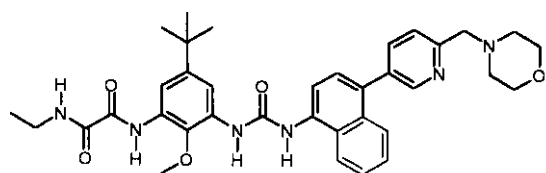


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(
4-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル
)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニ
ル)-N'-メチル-オキサ
ルアミド;

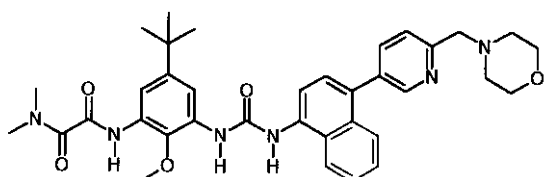
40

【 0 0 4 3 】

【 化 7 】

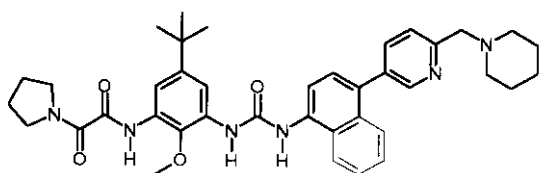


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-N'-エチル-オキササルアミド;



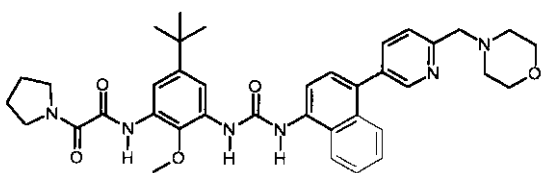
N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-N',N'-ジメチル-オキササルアミド;

10

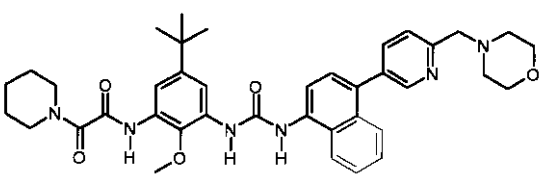


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド;

20



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド;

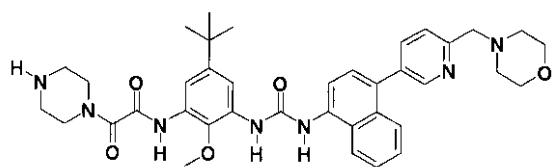


N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド;

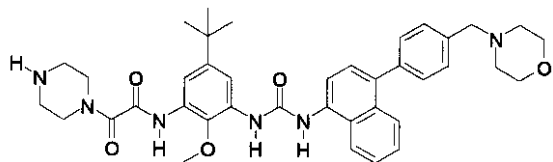
30

【 0 0 4 4 】

【 化 8 】



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド;



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(4-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド

10

又はその製薬的に許容性の誘導体は、本明細書で述べる一般的な方法で製造することができる。

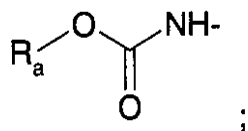
【0045】

本発明の第2の下位概念的局面では、最も広い一般的局面で上述した式(1)の化合物であって、式中、

20

Gに共有結合しているR₃が、下記式であり、

【化9】



Eが、-NH-であり、かつ

Wが、0である、

30

化合物が提供される。

【0046】

さらに別の実施形態では、直前で述べた式(1)の化合物であって、式中、

Arが、

ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、インデニル又はインドリルであり、それぞれ任意に、1個以上のR₄又はR₅基で置換されていてもよく；

Xが、

フェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ジヒドロピリジノニル、マレイミジル、ジヒドロマレイミジル、ペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり；それぞれ任意に、独立的に1~3個のC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ-(C₁₋₃アルキルアミノ)カルボニル、NH₂C(O)、C₁₋₆アルキル-S(O)_m又はハロゲンで置換されていてもよく；

40

かつ、

Zが、

フェニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、フラニル、チエニル及びピラニルから選択されるヘテロアリール、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィジル、ペンタメチレンスルホキシジル、ペンタメチレンスルホニル、テトラメチレンス

50

ルフィジル、テトラメチレンスルホキシジル、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキラノニル、1,3-ジオキサノニル、1,4-ジオキサニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシジル、ピロリジニル及びジオキサラニルから選択されるヘテロ環（任意に、1～3個のニトリル、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 又はOHで置換されていてもよい）であり；

【0047】

或いはZが、任意に、このパラグラフで上述したようなフェニル、ヘテロ環又はヘテロアリアルで置換されていてもよく、それぞれ順次、任意に、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトリル、アミノ（該N原子は、任意に、独立的に C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）、分岐若しくは不分岐 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} アシルアミノ、ニトリル C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S(0)_m、及びフェニル-S(0)_m（該フェニル環は、任意に、1～2個のハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ又はモノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノで置換されていてもよい）であり、 R_a が、 C_{1-10} 飽和若しくは不飽和の分岐若しくは不分岐炭素鎖（該C原子の1個は、任意に、0又はNで置換されていてもよく、かつ任意に、オキソで置換されていてもよい）であり；

或いは R_a が、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-6} アルキル、フェニル C_{0-6} アルキル、ヘテロ環 C_{0-6} アルキル又はヘテロアリアル C_{0-6} アルキル（該 C_{0-6} アルキル部分は、任意に、オキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロ環又はヘテロアリアル成分は、モルフォリノ、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサゾイル、[1,3,4]オキサジアゾール、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルであり、各 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ヘテロ環又はヘテロアリアルは、任意に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アミノ、ニトロ又はニトリルで置換されていてもよい、化合物が提供される。

【0048】

本発明のさらに別の実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、インダニル、インドリル、インドリニル、インドロニル又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Arが、ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、それぞれ任意に、独立的に1～3個の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキル)アミノ、モノ-若しくはジ- $(C_{1-3}$ アルキルアミノ)カルボニル、 $NH_2C(=O)$ 、 C_{1-6} アルキル-S(0)_m又はハロゲンで置換されていてもよく；

Yが、

結合又は

C_{1-4} 飽和炭素鎖（該C原子の1個以上は、任意に、0、N又はSで置換されていてもよい）であり、かつYは、任意に、独立的にニトリル又はオキソで置換されていてもよく；

【0049】

Zが、

10

20

30

40

50

フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチアゾリルスルホキシド、ピラニル、ピロリジニル、フェニルピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、チオモルフォリノスルホキシジル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル又はテトラヒドロピリミドニルであり、それぞれ任意に、1~2個の C_{1-2} アルキル又は C_{1-2} アルコキシで置換されている；或いは

Zが、アミノ(C_{1-3} アシル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキルで一若しくは二置換されている)であり；

各 R_1 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい分岐若しくは不分岐 C_{1-5} アルキル(1個以上のC原子は、任意に、独立的にO、N又はS(O)_mで置換されているてもよく、かつ前記 C_{1-5} アルキルは、任意に、オキソ、ジオキサニル、ピロリジニル、フリル又はフェニル(それぞれ任意に、1~3個のハロゲンで置換されているてもよい)、 C_{1-3} アルキル(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい)、ヒドロキシ、ニトリル及び C_{1-3} アルコキシ(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい)で置換されているてもよい)；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、ピシクロペンタニル又はピシクロヘキサニル(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよく、かつ任意に、1~3個の C_{1-3} アルキル基(任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい)、ニトリル、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル又はフェニルで置換されているてもよい)；

オキソ；

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい C_{2-4} アルキニル(1個以上のメチレン基は、任意に、Oで置換されているてもよく、かつ任意に、1~2個のオキソ基、ヒドロキシ、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、 C_{1-4} アルキル(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されているてもよい)、ニトリル、モルフォリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、又はモノ-若しくはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ(任意に、1個以上のハロゲン原子で置換されているてもよい)で置換されているてもよい)であり；

各 R_2 が、独立的に、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい C_{1-4} アルキル、任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい C_{1-4} アルコキシ、ブromo、クロロ、フルオロ、メトキシカルボニル、メチル-S(O)_m、エチル-S(O)_m(それぞれ任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されているてもよい)又はフェニル-S(O)_mであり；

或いは R_2 が、モノ-若しくはジ- C_{1-3} アシルアミノ、アミノ-S(O)_m又はS(O)_mアミノ(該N原子は、 C_{1-3} アルキル又はフェニルで一若しくは二置換されている)、ニトリル、ニトロ又はアミノである、

化合物が提供される。

【0050】

本発明のさらなる実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、

Gが、

フェニル、ピリジニル、ピリドニル、2-ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ジヒドロベンゾフラニル、インダニル、5-インドリル、インドリニル、インドロニル、又はインドリノニルであり、ここで、Gは、1個の R_3 で置換され、かつさらに1個以上の R_1 又は R_2 で置換されており；

Arが、1-ナフチルであり；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル又はピラジニルであり、かつXは、Arの4-位に結合しており；

10

20

30

40

50

Yが、

結合又は

-CH₂-、-CH₂CH₂-、O-CH₂CH₂-、 $\text{C}(\text{O})$ 、-O-、-S-、-NH-CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、CH₂(CN)C
H₂-NH-CH₂又は-NH-であり；

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ピペラジニルであり、それぞれ任意に、C₁₋₂アルキル又はC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、C₁₋₆ジアルキルアミノであり；

【0051】

R₁が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよいC₁₋₅アルキル（1個以上のC原子は、任意に、独立的にO又はNで置換されていてもよく、かつ前記C₁₋₅アルキルは、任意に、オキソ、ジオキサニル、ピロリジニル、フリル又はフェニル（任意に、C₁₋₃アルコキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）；

シクロプロピル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル及びピシクロペンタニル（任意に、1~3個のメチル基（任意に、部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）、ニトリル、ヒドロキシメチル又はフェニルで置換されていてもよい）；又はメチルで置換されている2-テトラヒドロフラニル；

プロピニル置換ヒドロキシ又はテトラヒドロピラン-2-イルオキシであり；

R₂が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アシルアミノ、アミノ-S(O)_m又はS(O)_mアミノ（該N原子は、C₁₋₃アルキル又はフェニルで一若しくは二置換されている）、ブromo、クロロ、フルオロ、ニトリル、ニトロ、アミノ、メチルスルホニル（任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよい）又はフェニルスルホニルであり；

R_aが、C₁₋₄アルキル（任意に、C₁₋₃アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いはR_aが、ヘテロ環C₀₋₃アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、2,5-ジオキサピロリジニル、ピペリジニル、2-オキソ-ピペリジニル及び3-オキソ-モルフォリニルから選択される）、ヘテロアリールC₀₋₃アルキル（該C₀₋₃アルキル部分は、任意にオキソで置換されていてもよく、かつ該ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル及びオキサゾリルから選択される）であるか或いはR_aが、C₃₋₆シクロアルキルC₀₋₃アルキルである、化合物が提供される。

【0052】

本発明のなおさらなる実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、

Gが、

フェニル又はピリジニルであり、ここで、Gは、1個のR₃で置換され、かつさらに1個以上のR₁又はR₂で置換されており；

Xが、

フェニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

Yが、

結合、-OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-O-、CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂-、-CH₂-、 $\text{C}(\text{O})$ 、-NH-CH₂CH₂-又は-NH-であり；

Zが、

モルフォリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルスルホキシジル、テトラヒドロフラニル、ピリジニル、ピペラジニルであり、それぞれ任意に、C₁₋₂アルキル又はC₁₋₂アルコキシで置換されていてもよく；或いはZが、C₁₋₃ジアルキルアミノであり；

R₁が、

10

20

30

40

50

tert-ブチル、sec-ブチル、tert-アミル、フェニル、テトラヒドロピラン-2-イルオキシプロピニル、ヒドロキシプロピニル、トリハロメチル、2,2-ジエチルプロピオニル又はシクロヘキサニルであり；

R₂が、

任意に部分的若しくは全体的にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、クロロ、ニトロ、アミノ、ニトリル、メチルスルホニルアミノ、ジアセチルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、N,N-ジ(メチルスルホニル)アミノ、メチルスルホニル又はトリハロメチルスルホニルであり；

【0053】

R_aが、C₁₋₄アルキル（任意に、C₁₋₃アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いはR_aが、ヘテロ環C₀₋₂アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、ピペリジニル、2-オキソ-ピペリジニル及び3-オキソ-モルフォリニルから選択される）、ヘテロアリールC₀₋₂アルキル（該ヘテロアリールは、ピペリジニル及びオキサゾリルから選択される）であるか或いはR_aが、C₃₋₆シクロアルキルC₀₋₂アルキルである、
化合物が提供される。

10

【0054】

本発明のなおさらなる実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、Gが、フェニル（R₃及び1~2個のR₁又はR₂で置換されている）であり；

20

Xが、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり；

R_aが、C₁₋₄アルキル（任意に、C₁₋₃アルコキシ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノ、モノ-若しくはジ-C₁₋₃アルキルアミノカルボニルで置換されてもよい）であり；或いはR_aが、ヘテロ環C₀₋₂アルキル（該ヘテロ環は、モルフォリン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1若しくは2-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、2-オキソ-ピペリジン-3-イル及び3-オキソ-モルフォリン-4-イルから選択される）、ヘテロアリールC₀₋₂アルキル（該ヘテロアリールは、ピペリジン-3若しくは4-イル及びオキサゾール-5-イルから選択される）であるか或いはR_aが、シクロプロピルメチルであり；

Yが、

30

-O-、-CH₂-又は >C(=O) であり；

Zが、

モルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イル、チオモルフォリン-4-イルスルホキシジル、ピペラジン-1-イルであり、それぞれ任意に、C₁₋₂アルキルで置換されていてもよく；或いはZが、C₁₋₂ジアルキルアミノである、

化合物が提供される。

【0055】

本発明のなおさらなる実施形態では、直前で述べた式(I)の化合物であって、式中、XのAr及びYへの結合が、以下のX位であり：それぞれ3,6-ピリジニル又は1,4-フェニル、2,5-ピリミジニル及び2,5-ピラジニル；

40

Yが、-CH₂-又は >C(=O) である、

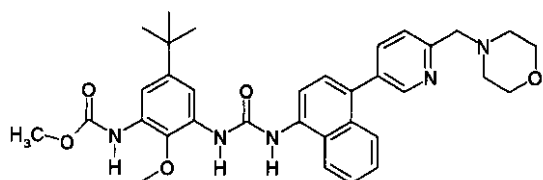
化合物が提供される。

【0056】

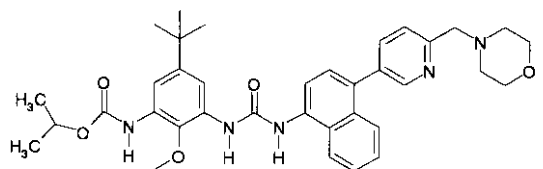
表IIは、第2の下位概念的局面の式(I)の化合物に包含される代表的な化合物を示す。

表II

【化10】

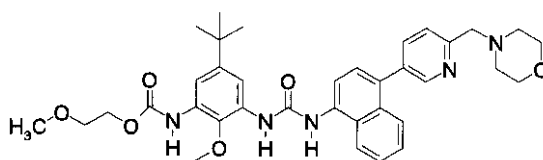


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
エニル)-カルバミン酸メチルエステル;



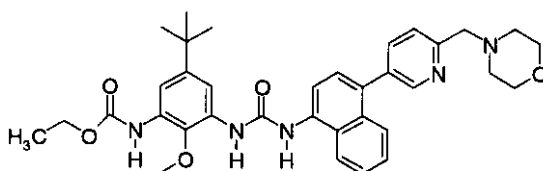
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
エニル)-カルバミン酸イソプロピルエス
テル;

10

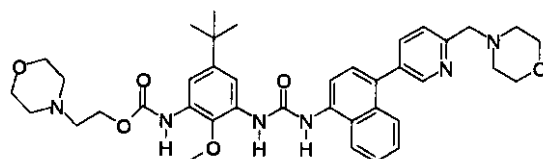


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
エニル)-カルバミン酸2-メトキシ-エチル
エステル;

20



(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
エニル)-カルバミン酸エチルエステル;



(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
エニル)-カルバミン酸2-モルフォリン-4-
イル-エチルエステル

30

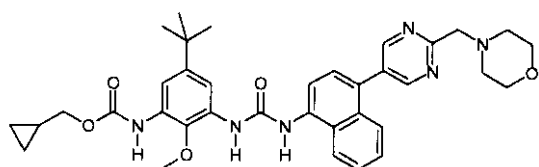
又はその製薬的に許容性の誘導体。

【 0 0 5 7 】

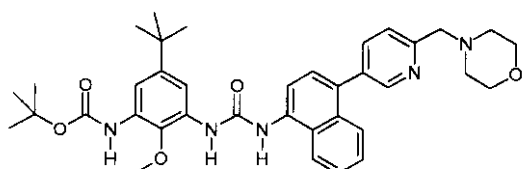
上記化合物に加え、以下の式(1)の化合物は、本明細書で述べる一般的な方法で製造することができる。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 1 】

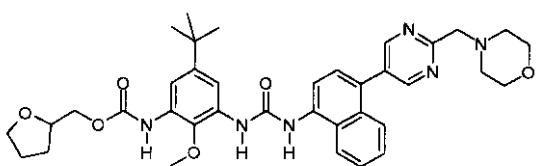


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリミジン-
5-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-
フェニル)-カルバミン酸シクロプロピル
メチルエステル;



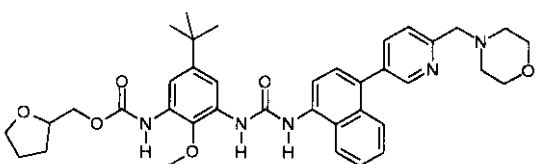
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステ
ル;

10

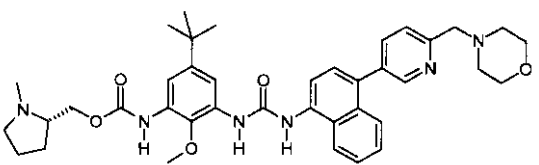


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリミジン-
5-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-
フェニル)-カルバミン酸テトラヒドロ-フ
ラン-2-イルメチルエステル;

20

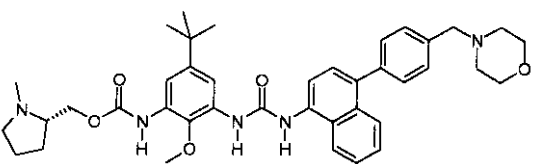


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸テトラヒドロ-フラン
-2-イルメチルエステル;



(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸1-メチル-ピロリジ
ン-2-イルメチルエステル;

30

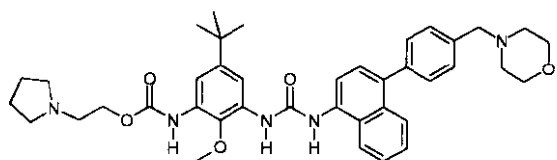


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(4-
モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-
ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル
)-カルバミン酸1-メチル-ピロリジン-2-
イルメチルエステル;

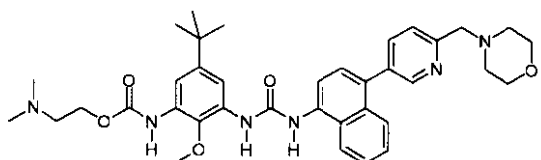
40

【 0 0 5 9 】

【 化 1 2 】

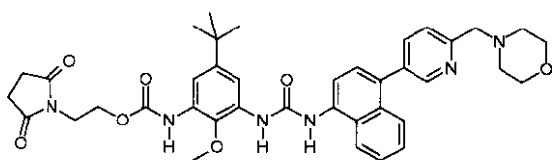


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(4-
モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-
ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-
カルバミン酸2-ピロリジン-1-イル-エチル
エステル;



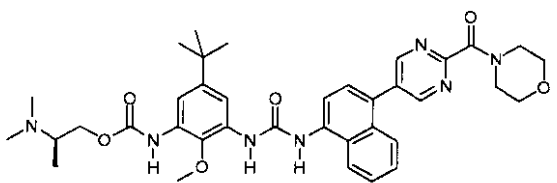
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-ジメチルアミノ-
エチルエステル;

10

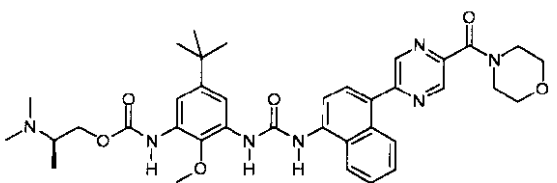


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-(2,5-ジオキソピ
ロリジン-1-イル)-エチルエステル;

20

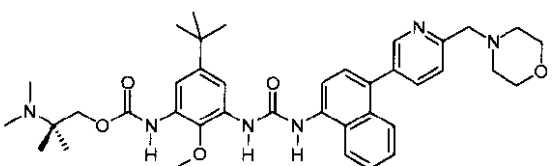


[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-[4-[2-(
モルフォリン-4-カルボニル)-ピリミジン-
5-イル]-ナフタレン-1-イル]-ウレイド)-
フェニル]-カルバミン酸2-ジメチルアミノ
-プロピルエステル;



[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-[4-[5-(
モルフォリン-4-カルボニル)-ピラジン-2-
イル]-ナフタレン-1-イル]-ウレイド)-フ
ェニル]-カルバミン酸2-ジメチルアミノ-
プロピルエステル;

30

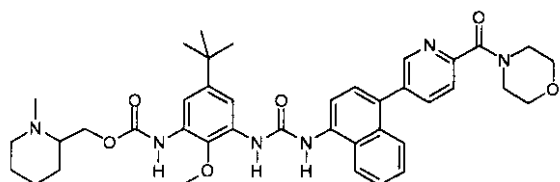


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-ジメチルアミノ-2
-メチル-プロピルエステル;

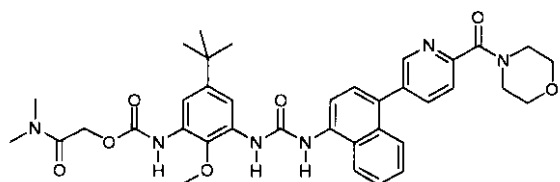
40

【 0 0 6 0 】

【 化 1 3 】

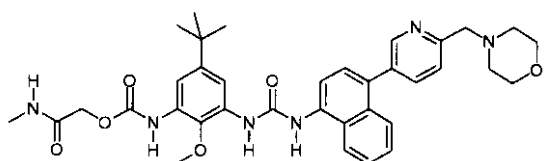


[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[6-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸1-メチル-ピペリジン-2-イルメチルエステル;



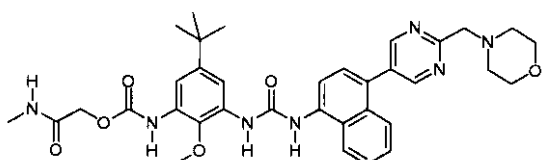
[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[6-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸ジメチルカルバモイルメチルエステル;

10



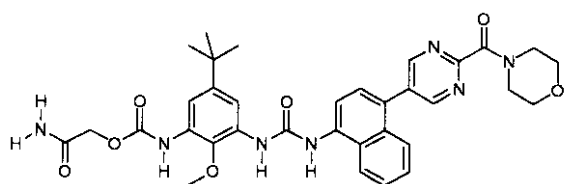
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸メチルカルバモイルメチルエステル;

20



(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルフォリン-4-イルメチル-ピリミジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸メチルカルバモイルメチルエステル;

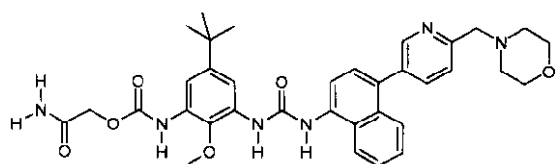
30



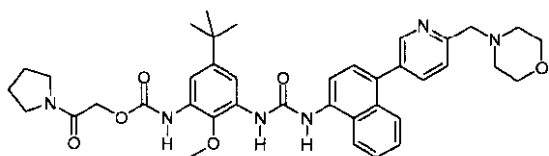
[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[2-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピリミジン-5-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸カルバモイルメチルエステル;

【 0 0 6 1 】

【 化 1 4 】

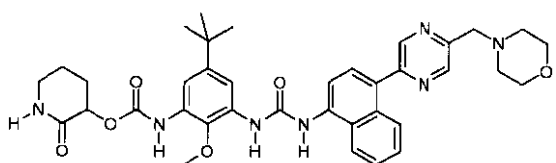


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸カルバモイルメチル
エステル;



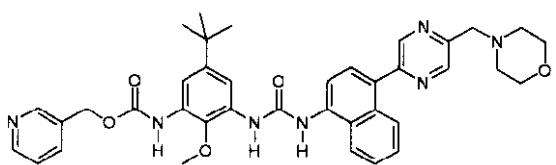
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-オキソ-2-ピロリ
ジン-1-イル-エチルエステル;

10

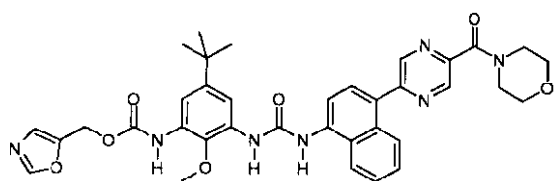


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(5-
モルフォリン-4-イルメチル-ピラジン-2-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-オキソ-ピペリジ
ン-3-イルエステル;

20



(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(5-
モルフォリン-4-イルメチル-ピラジン-2-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸ピリジン-3-イルメ
チルエステル;

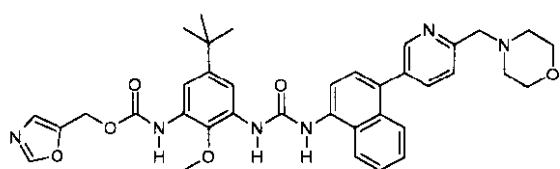


[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-[4-(5-(
モルフォリン-4-カルボニル)-ピラジン-2-
イル]-ナフタレン-1-イル)-ウレイド)-フ
ェニル]-カルバミン酸オキサゾール-5-イル
メチルエステル;

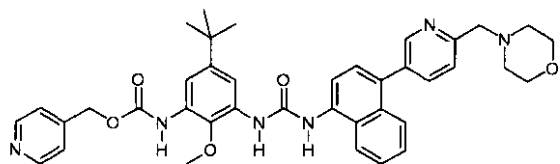
30

【 0 0 6 2 】

【 化 1 5 】

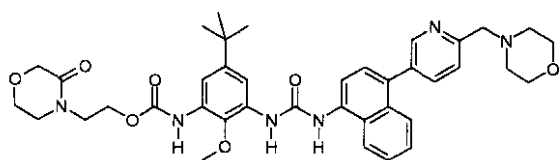


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸オキサゾール-5-イル
メチルエステル;



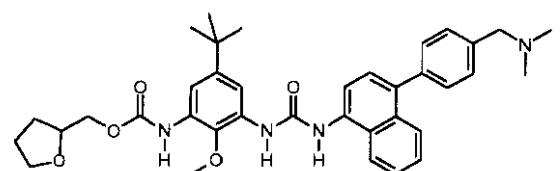
(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸ピリジン-4-イルメ
チルエステル;

10

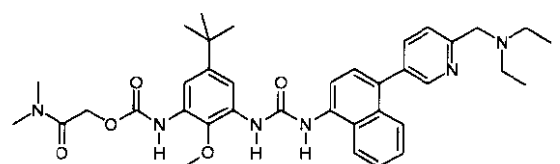


(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-
モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-
イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フ
ェニル)-カルバミン酸2-(3-オキソ-モル
フォリン-4-イル)-エチルエステル;

20

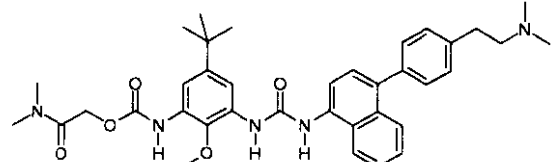


(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(4-ジメチルアミ
ノメチル-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-
ウレイド}-2-メトキシ-フェニル)-カルバ
ミン酸テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル
エステル;



(5-tert-ブチル-3-{3-[4-(6-ジエチルアミ
ノメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1
-イル]-ウレイド}-2-メトキシ-フェニル)-
カルバミン酸ジメチルカルバモイルメチル
エステル;

30

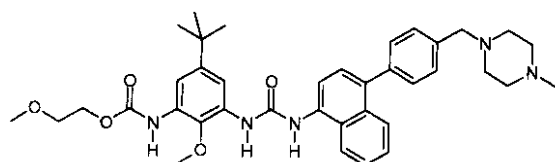


[5-tert-ブチル-3-(3-{4-[4-(2-ジメチル
アミノ-エチル)-フェニル]-ナフタレン-1-
イル}-ウレイド)-2-メトキシ-フェニル]-
カルバミン酸ジメチルカルバモイルメチル
エステル;

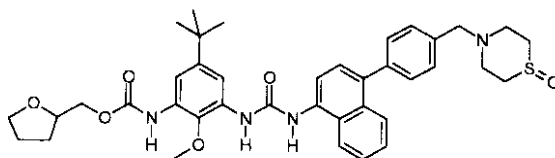
40

【 0 0 6 3 】

【 化 1 6 】



[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸2-メトキシ-エチルエステル;



[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[4-(1-オキソ-1,4-チオモルフォリン-4-イルメチル)-フェニル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル;

10

又はその製薬的に許容性の誘導体。

【0064】

上で列挙した化合物から、以下の化合物が好ましい。

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル;

20

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル;

[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[6-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸ジメチルカルバモイルメチルエステル;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸メチルカルバモイルメチルエステル;

30

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(5-モルフォリン-4-イルメチル-ピラジン-2-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸2-オキソ-ピペリジン-3-イルエステル;

[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-{4-[5-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピラジン-2-イル]-ナフタレン-1-イル}-ウレイド)-フェニル]-カルバミン酸オキサゾール-5-イルメチルエステル;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸オキサゾール-5-イルメチルエステル

又はその製薬的に許容性の誘導体。

40

【0065】

上述したすべての化合物では、命名法が構造と矛盾する場合、化合物は構造によって定義されると理解すべきである。

1個以上の不斉炭素原子を含有するこの発明のいずれの化合物も、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在しうる。本発明には、これら化合物のこのようなすべての異性型が明確に包含される。各ステレオジェン炭素は、R 若しくは S 配置、又は組合せ配置でよい。

式(1)のいくつかの化合物は、1種以上の互変異性型で存在しうる。本発明は、このようなすべての互変異性体を包含する。

【0066】

50

この明細書で使用するすべての用語は、特に言及しない限り、技術的に知られている一般的な意味で理解すべきである。例えば、“ C_{1-4} アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びブトキシのような、末端酸素を有する C_{1-4} アルキルである。すべてのアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、構造的に可能かつ特定しない限り、分岐若しくは不分岐であると理解すべきである。他のさらに具体的な定義は、以下のとおりである。

【0067】

本明細書で使用する場合、用語“アロイル”は、“ベンゾイル”又は“ナフトイル”を意味するものと理解すべきである。

用語“炭素環”は、3~12個の炭素原子を含有する脂肪族炭化水素基を意味するものと理解すべきである。炭素環は、3~10個の炭素原子を含有する炭化水素環を包含する。これら炭素環は、芳香族又は非芳香族環系のどちらでもよい。非芳香族環系は、モノ-又はポリ不飽和でありうる。好ましい炭素環としては、限定するものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。シクロブタニル及びシクロブチルのようなシクロアルキルの特定の用語は、非交換可能に用いられるべきである。

10

【0068】

用語“ヘテロ環”は、安定な非芳香族4~8員（しかし、好ましくは5又は6員）単環又は非芳香族8~11員二環式ヘテロ環基を意味し、飽和又は不飽和のどちらかでよい。各ヘテロ環は、炭素原子と、窒素、酸素及びイオウから選択される1個以上、好ましくは1~4個のヘテロ原子とから成る。ヘテロ環は、環のどの原子によっても結合することができ、その結果安定構造の生成となる。特に言及しない限り、ヘテロ環としては、限定するものではないが、例えば、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルフォリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルフォリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキシカニル、ヘプタカニル、チオキサニル、ジチアニル、マレイミジニル又は2-オキサ-若しくは2-チア-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル及びそれらのベンゾ若しくはピリジノ縮合誘導体が挙げられる。

20

30

【0069】

用語“ヘテロアリール”は、1~4個のN、O及びSのようなヘテロ原子を含有する芳香族3~8員単環又は8~14員二環式環を意味するものと理解すべきである。このようなヘテロアリールとしては、特に言及しない限り、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1,3]ジオキサソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジニル、及びそれらの一若しくは多飽和及びベンゾ若しくはピリジノ縮合誘導体が挙げられる。

40

【0070】

本明細書で使用する場合、用語“アリール”は、ここで定義されるような芳香族炭素環又はヘテロアリールを意味するものと理解すべきである。

アリールオキシ又はヘテロアリールアミンのような上記環部分の類似体である用語は、そのそれぞれの基に結合している上記定義どおりのアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環を

50

意味するものと理解すべきである。

上記定義の全用語は、化学的に可能な場合、任意に、以下で定義するような1個以上のハロゲン原子でハロゲン化されていてもよいものと理解すべきである。

本明細書で使用する場合、用語“ハロゲン”は、臭素、塩素、フッ素又はヨウ素を意味するものと理解すべきである。

本明細書で使用する場合、用語“ヘテロ原子”は、O、N、S及びPのような、炭素以外の原子を意味するものと理解すべきである。

本明細書で使用する場合、“窒素”及び“イオウ”は、窒素及びイオウのいずれの酸化型、及びいずれの塩基性窒素の四級型をも包含する。

本発明の化合物は、本技術の当業者に認められるように‘化学的に安定’と考えられる化合物のみである。例えば、‘ダングリング原子価’、又は‘カルボアニオン’を有する化合物は、本発明で考慮される化合物ではない。

10

【0071】

本発明は、式(1)の化合物の製薬的に許容性の誘導体を包含する。“製薬的に許容性の誘導体”は、この発明の化合物のいずれの製薬的に許容性の塩若しくはエステル、又は患者に投与すると、この発明の化合物、その薬理学的に活性な代謝物又は薬理学的に活性な残留物を与えうる(直接又は間接的に)他のいずれの化合物をも意味する。薬理学的に活性な代謝物は、酵素的又は化学的に代謝されうる本発明のいずれの化合物をも意味するものと理解すべきである。これには、例えば、式(1)のヒドロキシル化又は酸化誘導化合物が含まれる。

20

【0072】

この発明の化合物の製薬的に許容性の塩としては、製薬的に許容性の無機及び有機酸及び塩基から誘導されるものが挙げられる。好適な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸のようにそれ自体は製薬的に許容性でない他の酸をこの発明の化合物を得る際の間mediateとして有用な塩及びそれらの製薬的に許容性の酸付加塩の調製で利用することができる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウム及びN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

30

【0073】

さらに、この発明の化合物は、式(1)の化合物のプロドラッグを包含する。プロドラッグとしては、単純な化学変換によって変化して本発明の化合物を生成する当該化合物が挙げられる。単純な化学変換としては、加水分解、酸化及び還元が挙げられる。具体的には、この発明のプロドラッグが患者に投与されると、該プロドラッグは、本発明の化合物に変換され、それによって所望の薬理学的効果を与えることができる。

【0074】

使用方法

本発明により、式(1)の化合物の使用 방법이提供される。本発明の化合物は、細胞の炎症性サイトカイン生産を効率的に遮断する。サイトカイン生産の阻害は、過剰なサイトカイン生産に関連する種々のサイトカイン媒介疾患又は状態、例えば、炎症を伴う疾患及び病理状態を予防及び治療するための魅力的な手段である。従って、本発明の化合物は、このような状態の治療に有用である。これら疾患としては、限定するものではないが、リウマチ性関節炎、骨関節炎、外傷性関節炎、多発性硬化症、ギラン-バレー症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、再灌流傷害、敗血症、骨粗しょう症を含む骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、毒物ショック症候群、喘息、接触皮膚炎、経皮的冠動脈形成術(PTCA)及びインシュリン依存性糖尿病が挙げられる。

40

【0075】

さらに、サイトカイン生産のインヒビターである本発明の化合物は、誘導シクロオキシゲ

50

ナーゼ(COX-2)発現を遮断することが期待される。COX-2発現はサイトカインによって増加することが示されており、それは、炎症の原因であるシクロオキシゲナーゼのイソ型と考えられている(M.K. O'Banionら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888.)。従って、本発明の新規化合物は、よく知られているNSAIDsのようなCOXインヒビターで現在治療されている当該障害に対して効力を示すことが期待される。これら障害には、炎症及び心臓疾患の症状のみならず、急性及び慢性疼痛も含まれる。

【0076】

発明の背景で述べたように、IL-8は、炎症又は損傷部位中に好中球を流入する役割を果たす。従って、本発明のさらなる局面では、本発明の化合物は、単独で又は血栓崩壊療法、熱傷害、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、外傷続発性多臓器損傷、急性糸球体腎炎、急性炎症成分による皮膚疾患、急性化膿性筋炎又は他の中枢神経系障害、血液透析、白血球交換療法、顆粒球輸血関連症候群、及び壊死性全腸炎に付随する脳卒中及び心筋梗塞のような主に好中球に媒介される疾患に有用でありうる。

10

【0077】

治療用途では、本発明の化合物は、いずれの従来法でもいずれの従来剤形でも投与することができる。投与経路としては、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、皮下、滑液内、注射、舌下、経皮、経口、局所的又は吸入が挙げられる。投与の好ましい態様は、経口及び静脈内投与である。

【0078】

この発明の化合物は、単独で、或いは本インヒビターの安定性を促進し、特定の実施形態でそれらを含む医薬組成物の投与を容易にし、高い溶解又は分散を与え、阻害活性を高め、添加剤療法を与える等、他の活性成分を含め、アジュバントと組み合わせて投与することができる。有利には、このような組合せ療法は、低投与量の慣習的な治療学を利用するので、当該薬剤を単一療法として使用する場合に被る可能性のある毒性及び副作用を回避する。本発明の化合物は、慣習的な治療学又は他のアジュバントと物理的に組み合わせて単一の医薬組成物にすることができる。有利には、本化合物を単一剤形で投与することができる。いくつかの実施形態では、このような化合物の組合せを含んでなる医薬組成物は、少なくとも約5%、しかしさらに好ましくは少なくとも約20%の式(1)の化合物(w/w)又はその組合せを含む。本発明の化合物の最適パーセンテージ(w/w)は変化し、本技術の当業者の理解範囲内である。代わりに、本化合物を個別に投与することができる(連続的又は同時に)。個別投与は、その投薬療法におけるより高いフレキシビリティを斟酌する。

20

30

【0079】

上述したように、この発明の化合物の剤形は、本技術の当業者に公知の製薬的に許容性のキャリアー及びアジュバントを含む。このキャリアー及びアジュバントとしては、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースベース物質が挙げられる。好ましい剤形としては、錠剤、カプセル、カプレット(caplet)、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、舐剤、シロップ、再構成可能粉末、顆粒、坐剤及び経皮パッチが挙げられる。このような剤形の調製方法は公知である(例えば、H.C. Ansel 及び N.G. Popovich, 医薬品の剤形と薬物送達システム(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems), 第5版, Lea及びFebiger(1990)参照)。投薬レベル及び所要量は技術的に周知であり、当該分野の当業者は、利用可能な方法及び特定の患者に適した技術から選択することができる。いくつかの実施形態では、投薬レベルは、70kgの患者で、約1~1000mg/一服である。1日1回の服用で十分であるが、1日5服まで与えてよい。経口投与では2000mg/日が必要である。熟練家には明かなように、特定の因子によっては、より低いか又はより高い服用量が必要とされる。例えば、特定の服用量及び治療措置は、患者の一般的な健康プロフィール、患者の障害又はそれに対する素因の重大度と経過、及び治療医の判断のような因子に依るだろう。

40

【0080】

50

以下、この発明をさらに完全に理解できるように実施例を示す。これら実施例は、この発明の好ましい実施形態を説明することを目的とし、いかなる場合にも本発明の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

以下の実施例は、例示であり、本技術の当業者には分かるように、特定の試薬又は条件は、過度の実験なしで個々の化合物に必要なように変更できるだろう。以下のスキームで用いられる出発原料は、商業的に入手可能であり、又は本技術の当業者によって、商業的に入手可能な原料から容易に調製することができる。

【0081】

一般的な合成方法

本発明は、さらに式(1)の化合物の製造方法を提供する。本発明の化合物は、以下に提示した一般的な方法及び実施例及び本技術の当業者に公知の方法で調製することができる。この点については、米国特許第6,319,921号及び第6,358,945号、米国特許出願番号09/714,539、09/611,109、09/698,442、09/834,797及び09/902,085、及び米国特許仮出願番号60/283,642をさらに参照することができる。上記各出願は、参照によってその全体が本明細書に取り込まれる。すべてのスキームで、以下に示される式中“G”は、上述した本発明の式(1)中の“G”の意味を有するものである。

10

【0082】

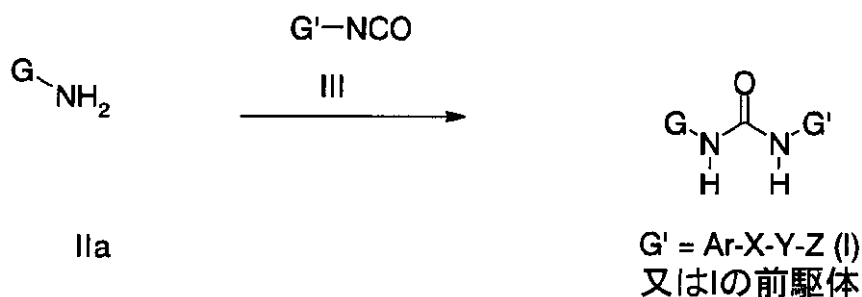
本発明の化合物は、スキームIに示されるような方法A、B、C又はD、好ましくは方法Cで調製することができる。

スキームI

20

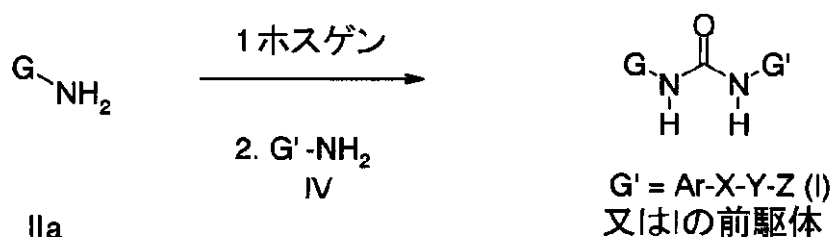
【化17】

方法 A



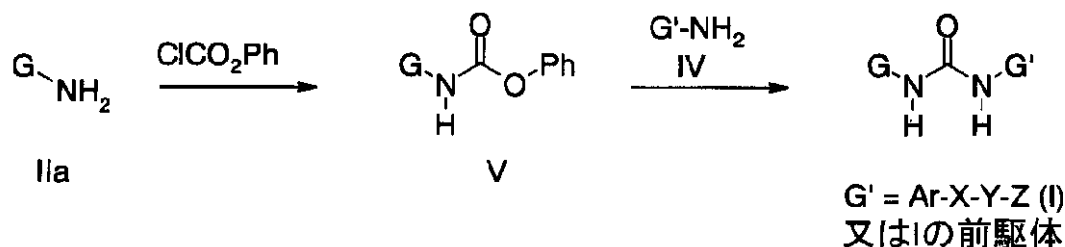
10

方法 B



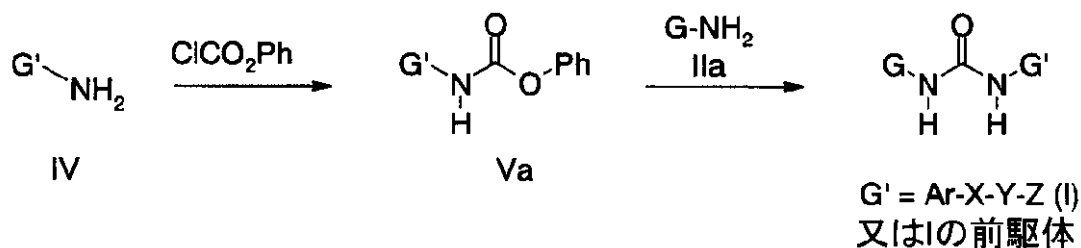
20

方法 C



30

方法 D



40

【0083】

方法 A では、式 IIa のアリアルアミンと式 III のアリアルイソシアネートとの混合物を、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン又は酢酸エチルのような非プロトン性の無水溶媒に溶かす。好ましい溶媒は THF である。混合物を 0～45℃、好ましくは 25℃で、2～24 時間攪拌し、揮発分を除去する。酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチル/MeOH、THF/石油エーテル、EtOH/水のような適切な溶媒からの再結晶によって、或いは例えば、溶出液としてヘキサン及び酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製し、式 I (E = NH) の生成物又はその前駆体を得る。

【0084】

方法 B では、式 IIa のアリアルアミンを、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロロエタンのようなハロゲン化溶媒に溶かす。好ましい溶媒は塩化メチレンである。混合物を炭酸

50

水素ナトリウム又は炭酸カリウムのような水性アルカリで希釈し、氷浴内で冷却し、ホスゲンを添加する。混合物を5~30分間、好ましくは10分間激しく攪拌する。有機層を MgSO_4 又は Na_2SO_4 のような薬剤で乾燥させ、揮発分を除去して対応イソシアネートを得る。イソシアネートとアリールアミンIVを、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレン又は酢酸エチルのような非プロトン性の無水溶媒中で混ぜ合わせる。好ましい溶媒はTHFである。混合物を0~45℃、好ましくは25℃で、2~24時間攪拌し、揮発分を除去する。上述したように、再結晶又はシリカゲルクロマトグラフィーによる残留物の精製によって式I (E=NH)の生成物又はその前駆体を得る。

【0085】

カルボン酸 $\text{G-CO}_2\text{H}$ から、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、THFのような適切な溶媒中、約0℃で、エチルクロロホルメートのようなクロロホルメートとの反応によって、必要なイソシアネートを調製することもできる。結果の混合無水物をナトリウムアジドの水溶液で処理する。結果のアシルアジドの溶液をトルエンのような適切な溶媒中、ほぼ還流温度で加熱すると、クルチウス転位を起こし、元の位置にイソシアネート G-N=C=O を与える。

【0086】

方法Cでは、式IIaのアリールアミンを、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロロエタンを含むハロゲン化溶媒のような適切な溶媒に溶かす。好ましい溶媒は塩化メチレンである。トリエチルアミンのような適切な塩基を添加後、*t*-ブチルクロロホルメート又はフェニルクロロホルメート(示されている)のようなアルキル又はアリールクロロホルメートを添加する。混合物を0~85℃、好ましくは還流温度で、2~24時間攪拌し、揮発分を除去してカルバメートVを得る。カルバメートとアリールアミンIVを、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレン又は酢酸エチルのような非プロトン性の無水溶媒中で混ぜ合わせる。好ましい溶媒はTHFである。混合物を0~110℃、好ましくは還流温度で、2~24時間攪拌し、揮発分を除去する。上述したような残留物の精製によって、式I (E=NH)の生成物又はその前駆体を得る。このプロセスは、方法Dで示すように逆の意味で行うこともできる。

【0087】

方法Dでは、式IVのアリールアミンをTHFのような適切な溶媒に溶かす。*t*-ブチルクロロホルメート又はフェニルクロロホルメート(示されている)のような適切なアルキル又はアリールクロロホルメートを添加する。混合物を0~85℃、好ましくは0℃で、2~24時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で反応をクエンチする。酢酸エチルのような適切な溶媒で抽出し、濃縮するとカルバメートVaが得られる。カルバメートとアリールアミンIIaを、THF、エーテル、トルエン、ジオキサン、塩化メチレン又は酢酸エチルのような非プロトン性の無水溶媒中で混ぜ合わせる。好ましい溶媒はTHFである。密封管内で混合物を0~110℃、好ましくは0℃で、2~48時間攪拌する。PS-トリシアミン及びPS-イソシアネート樹脂を加え、反応混合物を3日間振とうさせる。ろ過及び濃縮によって式I (E=NH)の生成物又はその前駆体を得られる。

【0088】

適切な出発原料(G-EH)を用いることで、上記方法を用いてE=0又はSである式Iの化合物を調製することもできる。

式IIaのアリールアミン中間体は、商業的に入手可能であり、又は本技術の当業者に公知の方法で製造することができる。これら方法のいくつかについては、合成例セクションで例示する。

【0089】

いくつかの中間体III及びIV、 $\text{G}'=\text{Ar-X-Y-Z}$ (スキームI)を調製できる方法については後述し、かつ合成例セクションでも示す。方法E(スキームII)では、商業的に入手可能であり、又は本技術の当業者によって容易に調製できるプロモアリールアミンVIを、遷移金属触媒、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライドのようなパラジウム(II)触媒の存在下、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)、1,1'-ビス(ジフェニ

10

20

30

40

50

ルホスフィノ)フェロセン(DPPF)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)、好ましくはDPPPのようなビス(トリフェニルホスフィン)キレート剤、及び塩基、好ましくは炭酸水素ナトリウムの存在下、適切な溶媒、好ましくはDMF中、約150 の温度でシクロアルケノンVIIと反応させてVIIIを得る。そして、方法B(スキームI)で(IVとして)VIIIを用いるか、又は炭酸水素ナトリウムのような塩基の存在下、ジクロロメタンのような適切な溶媒中、約0 の温度で、ホスゲン若しくはホスゲン同等物と反応させてイソシアネートIXに変換し、かつ方法Aで(IIIとして)用いることができる。結果の生成物Xを当業者に公知の方法でさらに変化させて所望の式Iの化合物を得ることができる。

【0090】

方法Fでは、臭化物XIを、THFのような適切な触媒中、塩化トリブチルスズと共に約-50 ~ -100 、好ましくは約-78 の温度で、t-ブチリチウムのような強塩基と反応させてXIIを得る。次いで、密封管内で、THF又は1,4-ジオキサンのような適切な溶媒中、遷移金属触媒、好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の存在下、約50 ~ 150 、好ましくは約100 の温度で、XIIをVIと反応させてXIIIを得る。そして、XIIIを方法B又はC(スキームI)で(IVとして)用いるか、或いは方法Eで示されるように対応イソシアネートに変換し、かつ方法Aで(IIIとして)用いることができる。

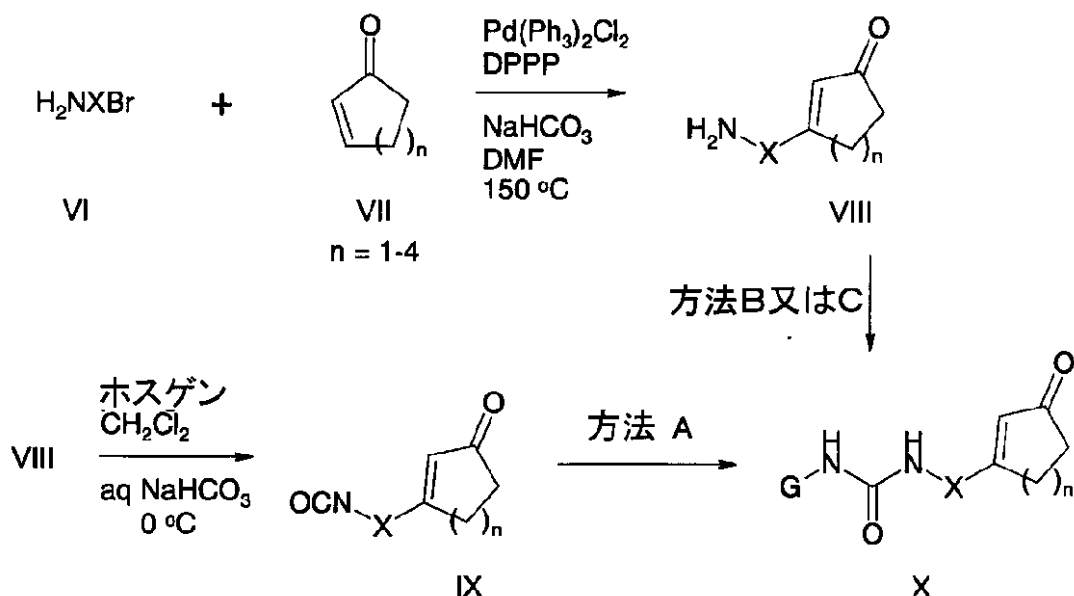
10

【0091】

スキームII

【化18】

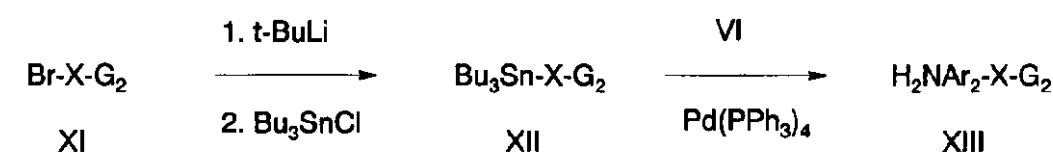
方法 E



20

30

方法 F



40

$\text{G}_2 = \text{Y-Z}$
又は前駆体

【0092】

50

YとZがXに結合しうる方法は技術的に公知であり、スキームIIIに2例が示されている。方法Gに示されるように、Yが、Xに結合しているアミノ窒素を含む生成物が欲しい場合、ケトンを含むXを、還元的アミノ化条件下、末端の一級又は二級アミンを含むY-Zと反応させることができる。例えば、THFのような適切な溶媒中、ケトンXを一級又は二級アミンと混ぜ合わせる。酢酸のような酸を添加後、適切な還元剤、好ましくはシアノホウ化水素ナトリウム又は(トリアセトキシ)ホウ化水素ナトリウムを添加して所望生成物XIVを得る。

【0093】

方法Hは、Yとしてメチレン基、かつZとして一級又は二級アミンを得る手順を示す。アルデヒドとハロゲン、好ましくは臭素を持つX基(XV)を、方法Gで述べたような還元的アミノ化条件下、一級又は二級アミンと反応させてXVIを生成することができる。この中間体を方法FでXIについて述べたように用いることができる。

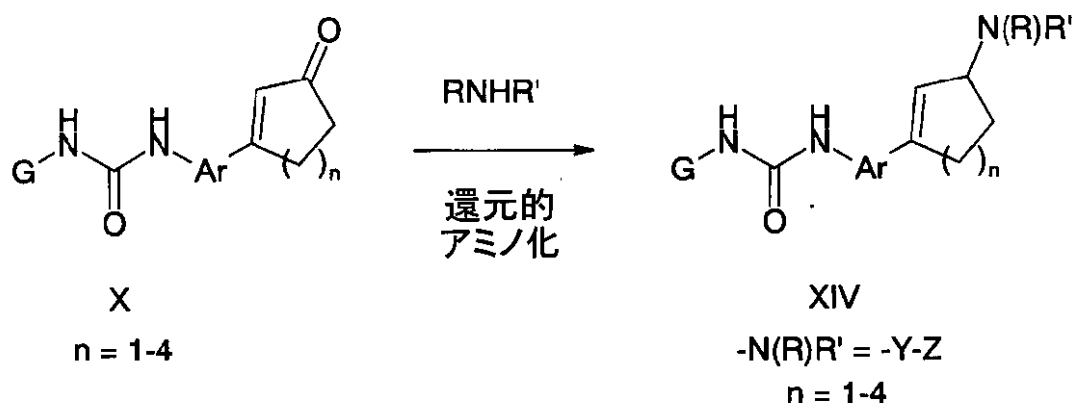
10

【0094】

スキームIII

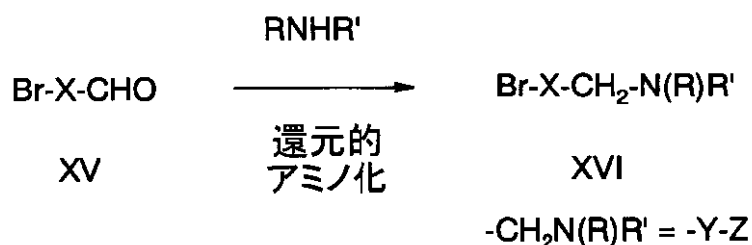
【化19】

方法G



20

方法H



30

40

【0095】

IV及びVに対応するさらなる中間体の合成は、文献に記載の方法と同様の方法又は本技術の当業者に公知の方法で達成することができる。これら方法のいくつかは、以下の合成例セクションで例示される。

合成例

中間体IIa(G-NH₂、スキームI)は商業的に入手可能であり、或いは本技術の当業者に公知の方法で調製できる。実施例1～3は、これら中間体を合成できる代表的な手順を提供する。

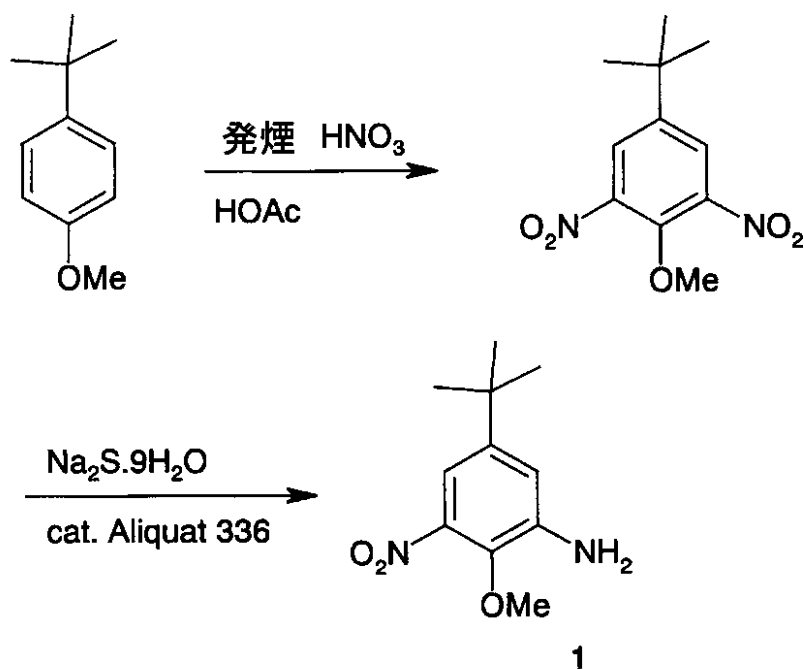
【実施例1】

【0096】

50

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン:

【化 2 0】



10

20

【0097】

発煙硝酸(150mL)を丸底フラスコに入れた。酢酸(15mL)中の4-tert-ブチルアニソール(16.4g, 0.1mol)の溶液を添加ポート内に入れ、フラスコに一滴ずつ添加した。フラスコを間欠的に水浴に浸し、添加の最初から最後まで温度を40℃未満に維持した。添加が完了したら、反応混合物を80℃に加熱し、当該温度を2時間維持した。反応混合物を周囲温度に戻してから氷/水混合物上に注いだ。すぐに白色固体が生じ、混合物を30分間撹拌した。この固体を真空ろ過で単離させ、そのフィルターケーキを水で洗浄した。固体をフィルター上で乾燥させた。熱2-プロパノールから再結晶させ、白色結晶として5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼンを得た(18.9g, 75%)。

30

【0098】

EtOAc(150mL)中の5-tert-ブチル-2-メトキシ-1,3-ジニトロベンゼン(10.2g, 0.04mol)の懸濁液に、水中(200mL)硫化ナトリウム九水和物(19.2g, 0.08mol)の溶液を一部分に添加した。Aliquat(登録商標)336(0.8g, 5モル%)を一部分に添加し、この二相混合物を還流させた。すべての固体が溶解すると、混合物は赤/褐色になった。約3時間後、TLC(3:1 ヘキサン:EtOAc)により、出発原料がほとんど完全に無くなったことが判った。混合物を珪藻土のパッドを通してろ過加熱して不溶物を除去し、フィルターケーキを新鮮なEtOAcで洗浄した。清澄化二相混合物を分離し、有機層を炭酸ナトリウム溶液、次いで水、それから塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶液を減圧下濃縮して濃いダーク油を得た。この油を3回還流ヘキサンで抽出してダーク残渣を残した。橙色抽出液がもう少しダーク油を析出し、そこから温かい上澄みをデカントした。生成した橙色溶液を還流温度に加熱し、活性炭と珪藻土の両方で処理した。溶液をろ過加熱し、フィルターケーキを熱ヘキサンで洗浄した。橙色ろ液を再加熱すると、透明な溶液になった。この溶液を氷/アセトン浴内で迅速に冷却し、フラスコをガラス棒で引っかくと、橙色/黄色沈殿が析出した。この懸濁液を1時間冷ましてから、ろ過した。フィルターケーキを少量の冷ヘキサンで洗浄してから該フィルター上で乾燥させ、黄色/橙色粉末として表題化合物を得た(2.6g, 30%)。

40

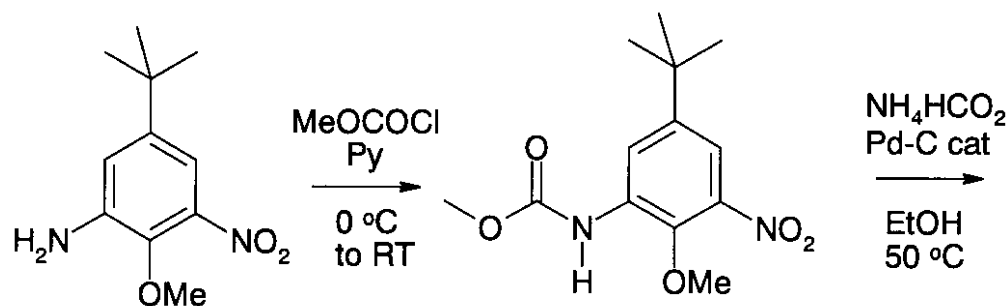
【実施例2】

【0099】

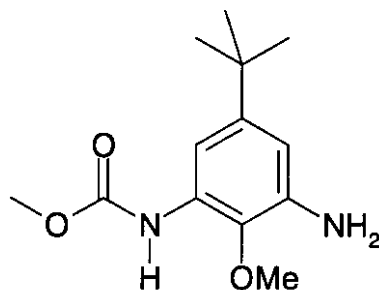
5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチルカルバモイルアニリン:

50

【化 2 1】



10



2

20

【 0 1 0 0】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン(実施例1)(300mg,1.32mmol)を1.0mLの無水ピリジンに溶かし、不活性雰囲気下、0 に冷却した。メチルクロロホルメート(97 μ L,1.26mmol)を一部分に注射器で添加した。混合物を一晩中撹拌したまま徐々に室温に戻してから、水(5mL)でクエンチした。生成物をエーテル(3 \times 5mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させた。粗溶液をろ過し、真空中揮発分を除去した。溶出液としてヘキサン中の10~30%のEtOAcを用い、SiO₂上でカラムクロマトグラフィーによって精製して225mgの所望のニトロ-カルバメートを得た(0.80mmol,63%収率)。

30

5mLのEtOHに溶かした上記ニトロ-カルバメート(225mg,0.80mmol)を、2mLのEtOH中炭素上の10%パラジウム(225mg)の溶液に加えた。ギ酸アンモニウム(301mg,4.8mmol)を添加してから混合物を50 に1時間加熱した。混合物を冷却し、珪藻土パッドを通してろ過し、真空中溶媒を除去して200mg(0.79mmol,99%収率)の表題化合物を得た。

上で概要を述べた同様の一般的な手順を用い、メチルクロロホルメートを適切なアルキル又はアリールクロロホルメートに代えて、他の所望のアルキル又はアリールカルバモイルアニリンを調製することができる。

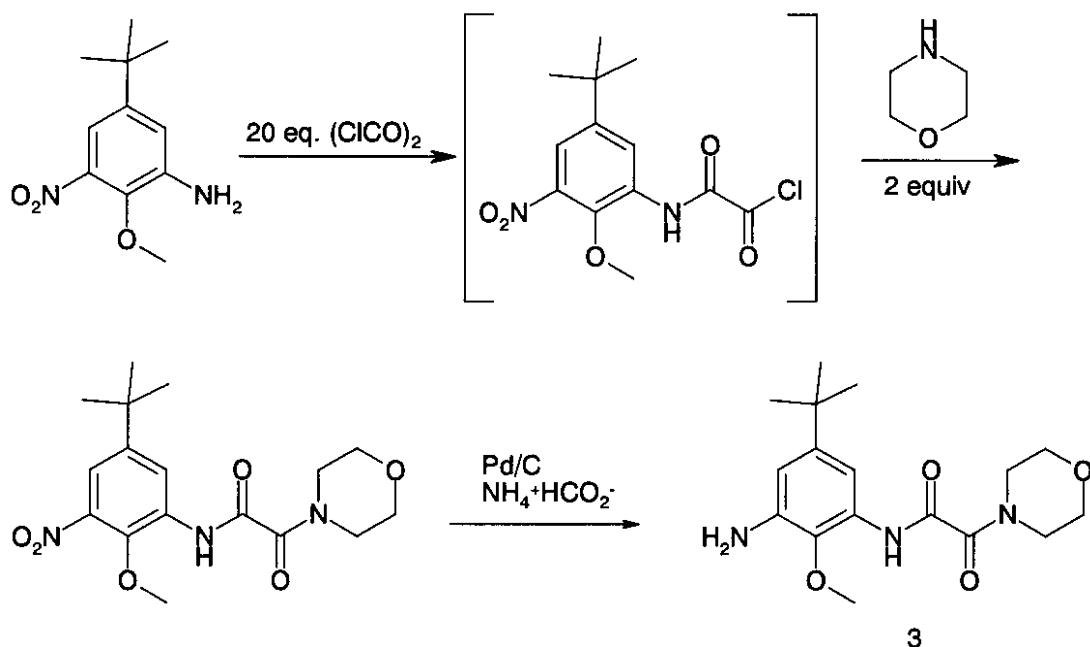
【実施例3】

【 0 1 0 1】

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-アセトアミド:

40

【化 2 2】



10

【 0 1 0 2 】

20

窒素バージ下、10mLのTHFに溶かした5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン(0.22g, 0.001mol)を添加ポートから一滴ずつ10mLのTHF中塩化オキサリルの溶液(1.7mL, 0.02mol)に添加した。ゆっくり添加することによって穏やかな発熱線をコントロールした。添加完了後、反応混合物を16時間周囲温度で撹拌した。

減圧下、THFと過剰の塩化オキサリルを除去した。残留物にトルエンを添加し、減圧下で2回、残留している微量の塩化オキサリルを除去した。

生成した油を、窒素バージ下、15mLのTHFに溶かした。15mLのTHF中のモルフォリンの溶液(0.17mL, 0.002mol)を一滴ずつ添加ポートから添加すると、発熱し、モルフォリンハイドロクロライドが沈殿した。添加完了後、懸濁液を16時間周囲温度で撹拌した。それから混合物を簡単に還流させた。懸濁液を周囲温度に冷却し、ろ過によって固体を除去した。固体を新鮮なTHFで洗浄してから、ろ液を真空中濃縮した。残留物を水とエーテルに分配した。水層を新鮮なエーテルで2回で洗浄し、その混合エーテル層を水、次いでNaCl飽和溶液で洗浄した。MgSO₄上で乾燥後、溶媒を除去し、油として粗生成物を得た。この物質を、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配で溶出する、シリカゲル上の中圧クロマトグラフィーを用いて精製し、N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-フェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-アセトアミドを得た。

30

【 0 1 0 3 】

窒素バージ下、上記中間体(0.18g, 0.0005mole)を15mLのCH₃CNに溶かした。一部分にギ酸アンモニウム(0.25g, 0.004mole)を添加後、炭素上の10%パラジウムを添加した(0.05g, 10モル%)。生成した懸濁液を2時間還流温度に加熱した。一定分量が、出発原料の完全な転換を示した。反応混合物を、珪藻土パッドを通して加熱ろ過した。フィルターケーキを熱CH₃CNで2回洗浄した。減圧下溶媒を除去して琥珀油を得た。これを水とEtOAcに分配した。水層を新鮮なEtOAcで2回洗浄し、その混合有機層をまず水で洗浄してから塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄した。MgSO₄上で乾燥後、減圧下溶媒を除去した。生成した油を、5 EtOAc : 95 ヘキサンから30 EtOAc : 70 ヘキサンへの勾配で溶出する、シリカゲル上の中圧クロマトグラフィーを用いて精製し、半固体として表題化合物を得た。

40

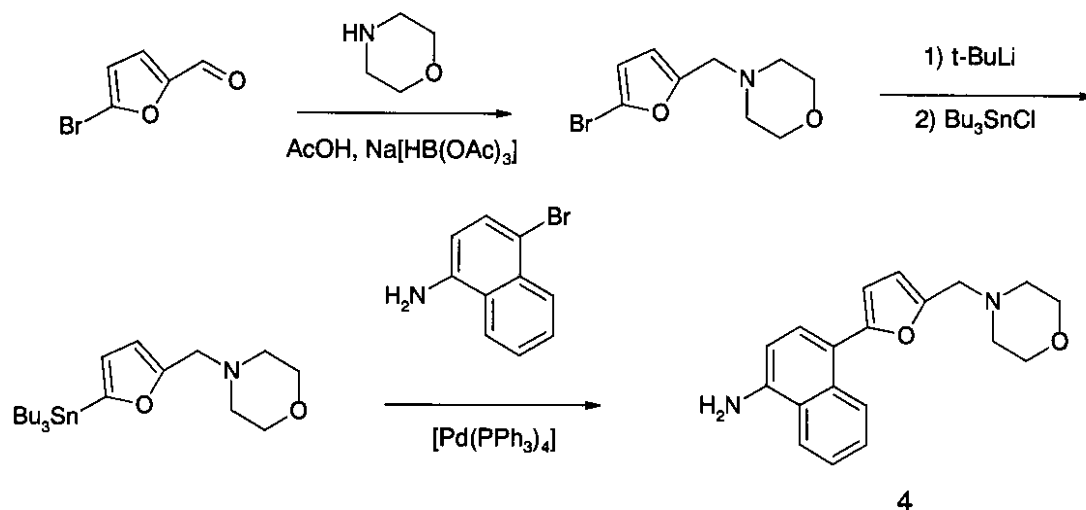
上で概要を述べた同様の一般的な方法を用い、モルフォリンを適切なアミンに代えて、他の所望のオキソ-アセトアミド中間体を調製することができる。本技術の当業者には周知のように、結合している過剰のアミンの代わりに、トリエチルアミンのような適切な三級アミン塩基を使用してもよい。

50

【実施例 4】

【0104】

1-アミノ-4-[5-(モルフォリン-4-イルメチル)フラ-2-イル]ナフタレン-1-イル}ウレア：
【化23】



10

【0105】

20

40mLの無水THF中の5-ブロモ-2-フルアルデヒド(1.76g)とモルフォリン(1.00ml)との混合物に、室温で酢酸(0.60mL)、次いでトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(3.28g)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌してから炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(100mL)に注いだ。5分間激しく攪拌後、層を分け、水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィーで残留物を精製して2.09g(8.49mmol, 84%収率)の4-(5-ブロモ-2-フリルメチル)モルフォリンを得た。

【0106】

30

不活性ガス雰囲気下、上記中間体(0.678g, 2.76mmol)を10mLの無水THFに溶かし、その溶液を-78℃に冷却した。t-ブチルリチウム(4.0mL, ペンタン中1.7M溶液)を一滴ずつ添加し、溶液を-78℃で30分間攪拌した。トリブチル塩化スズ(0.60mL, 0.72g, 2.2mmol)を添加し、溶液をさらに30分間-78℃で攪拌した。pH7の緩衝液($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.)を添加し(10mL)、混合物を室温に温めた。層を分け、水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して0.526g(1.15mmol, 42%収率)のスズ酸トリブチル中間体を得た。

【0107】

40

上記中間体(0.399g, 0.874mmol)と1-アミノ-4-ブロモナフタレン(0.200g, 0.901mmol)を、密封管中不活性ガス雰囲気下で10mLの無水1,4-ジオキサンに溶かした。溶液を脱気し、窒素でパージした(2×)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.057g, 0.049mmol)を添加し、溶液を脱気し、窒素で再びパージした(2×)。管を密封して24時間100℃に加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、炭酸カリウム飽和水溶液(10mL)を加え、混合物を1時間室温で攪拌した。混合物を珪藻土でろ過し、層を分けた。水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題化合物と一緒にトリブチル臭化スズを含む0.314gの黄色油を得た。この混合物は、さらに精製せずに方法A~Dで使用するのに好適である。

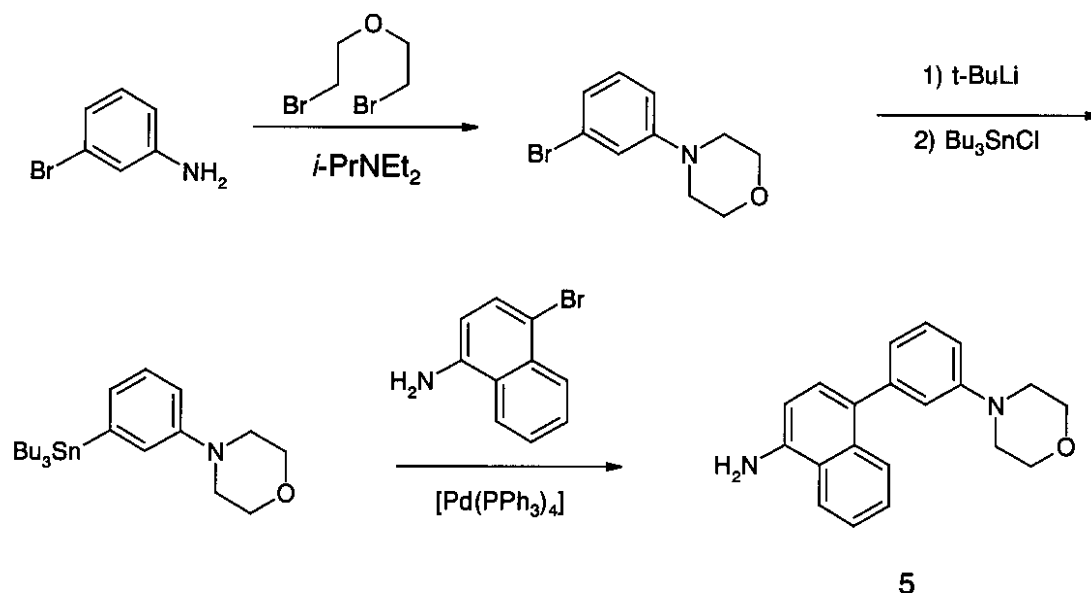
【実施例 5】

【0108】

1-アミノ-4-[3-(モルフォリン-4-イル)フェニル]ナフタレン：

50

【化 2 4】



10

【 0 1 0 9】

3-ブロモアニリン(3.0mL, 4.7g, 28mmol)、2-ブロモエチルエーテル(4.2mL, 7.7g, 33mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(15mL, 11g, 86mmol)を無水DMF(20mL)に不活性ガス雰囲気下で溶かし、100℃に6時間加熱した。室温に冷却後、混合物を水中(300mL)に注ぎ、かつEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して2.9g(12mmol, 43%収率)の4-(3-ブロモフェニル)モルフォリンを得た。

20

4-(3-ブロモフェニル)モルフォリン(1.73g, 7.13mmol)を無水THF(30mL)に溶かし、-78℃に冷却した。t-ブチルリチウム(10.0mL, ペンタン中1.7M溶液)を一滴ずつ添加し、該溶液を30分間-78℃で撹拌した。トリブチル塩化スズ(1.90mL, 2.28g, 7.00mmol)を添加し、該溶液をさらに45分間-78℃で撹拌した。pH7の緩衝液($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ sat.)を加え(10mL)、混合物を室温に温めた。層を分け、水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して2.28g(5.36mmol, 77%収率)のスズ酸トリブチル中間体を得た。

30

【 0 1 1 0】

密封管中、不活性ガス雰囲気下、上記中間体(1.49g, 3.51mmol)と1-アミノ-4-ブロモナフタレン(0.69g, 3.11mmol)を20mLの無水1,4-ジオキサンに溶かした。溶液を脱気し、窒素でパージした(2×)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.21g, 0.18mmol)を添加し、溶液を脱気して再び窒素でパージした(2×)。管を密封し、17時間100℃に加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、炭酸カリウム飽和水溶液(10mL)を加え、混合物を1時間室温で撹拌した。混合物を珪藻土でろ過し、層を分けた。水層をEtOAcで抽出した。混合有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過かつエバポレートして乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して0.363g(1.19mmol, 38%)の表題化合物を得た。

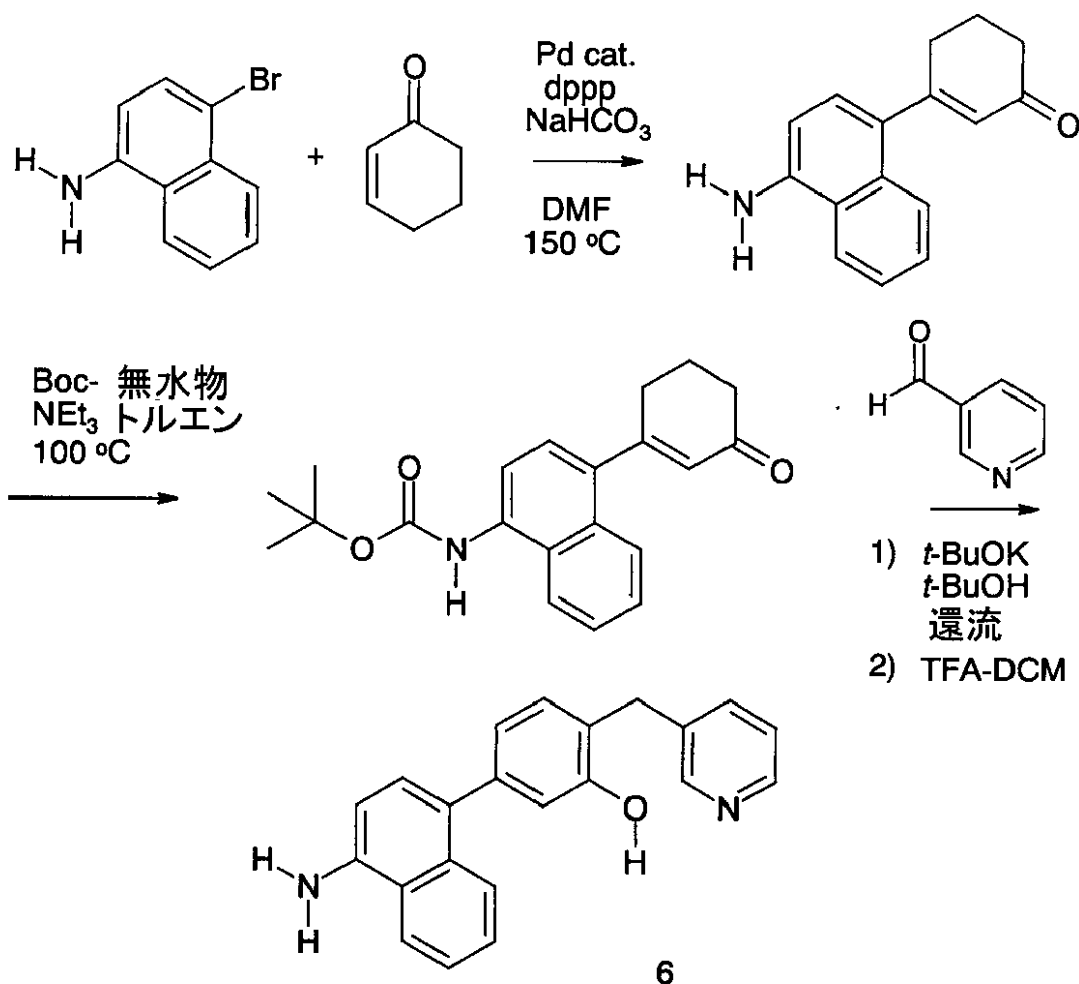
40

【実施例 6】

【 0 1 1 1】

5-(4-アミノナフタレン-1-イル)-2-ピリジン-3-イルメチルフェノール：

【化 2 5】



10

20

【 0 1 1 2 】

70mLのDMF中2.0gの1-アミノ-4-ブロモナフタレン(9.0mmol, 1当量)の溶液を含有する管に、1.75mLの2-シクロヘキセン-1-オン(18.0mmol, 2.0当量)、2.3gの炭酸水素ナトリウム(27.0mmol, 3.0当量)及び186mgの1,3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp, 0.45mmol, 0.05当量)を添加した。その混合物全体に15分間乾燥窒素ガス流で泡立たせてから316mgのビス-(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(II)クロライド(0.45mmol, 0.05当量)を添加し、管を密封した。混合物を150 で8時間加熱してから周囲温度に冷却し、EtOAc(150mL)で希釈し、珪藻土を通じてろ過した。混合物を水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮した。溶出液としてヘキサン中10~50%のEtOAc混合物を用いて、SiO₂上カラムクロマトグラフィーで粗油を精製し、3-(4-アミノナフタレン-1-イル)シクロヘキサ-2-エノンとDMFからなる2.0gの濃厚液を得た(それぞれモル比1:2, 5.22mmolのナフチルアミン, 58%の理論収率)。

30

【 0 1 1 3 】

50mLのトルエン中4.0gの3-(4-アミノナフタレン-1-イル)シクロヘキサ-2-エノン : DMF(1:2, 10.4mmol, 1当量)の溶液に、2.72gのジ-tert-ブチルジカーボネート(12.5mmol, 1.2当量)と1.5mLのトリエチルアミン(10.4mmol, 1当量)を添加した。混合物を一晩中100 に加熱してから、周囲温度に冷却した。反応混合物を0.1% HCl水溶液(2×50mL)、水、食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮した。粗生成物が沈殿し、ヘキサン中10%のEtOAcで洗浄し、ろ過後、2.5gの所望のtert-ブチルカルバメートを得た(7.4mmol, 71%の理論収率)。

40

【 0 1 1 4 】

1.6mLの無水tert-ブタノール中、186mgの上記tert-ブチルカルバメート(0.55mmol, 1当量)の溶液に、52μLのピリジン-3-カルボキシアリデヒド(0.55mmol, 1当量)と1.65mLのカリウ

50

△ tert-ブトキシド溶液 (1.0M, 1.32mmol, 3当量) を加えた。混合物を一晩中加熱して還流させてから冷却した。ジオキサン中 MeOH (5mL) と HCl の溶液 (4.0M) を pH が約 1 になるまで添加してから、反応物を 1.5 時間周囲温度で撹拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc (2 × 50mL) で洗浄した。水層を pH が約 12 になるまで 4N の NaOH 水溶液で処理し、2 回以上抽出した。混合有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過かつ濃縮し、まだカルバメートとして保護されているナフチルアミンを含む粗生成物の混合物を得た。そこで、残留物をジクロロメタン (3mL) に取り、2mL の TFA で処理し、週末の間中、周囲温度で撹拌し続けた。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチかつ中和し、ジクロロメタン (3 × 50mL) で抽出し、乾燥させて (MgSO₄) ろ過した。真空中揮発分を除去し、ヘキサン中の 50 ~ 100% EtOAc 溶出液混合物を用いて粗生成物を SiO₂ 上カラムクロマトグラフィーで精製し、35mg (0.11mmol, 20% の理論収率) の表題化合物を得た。

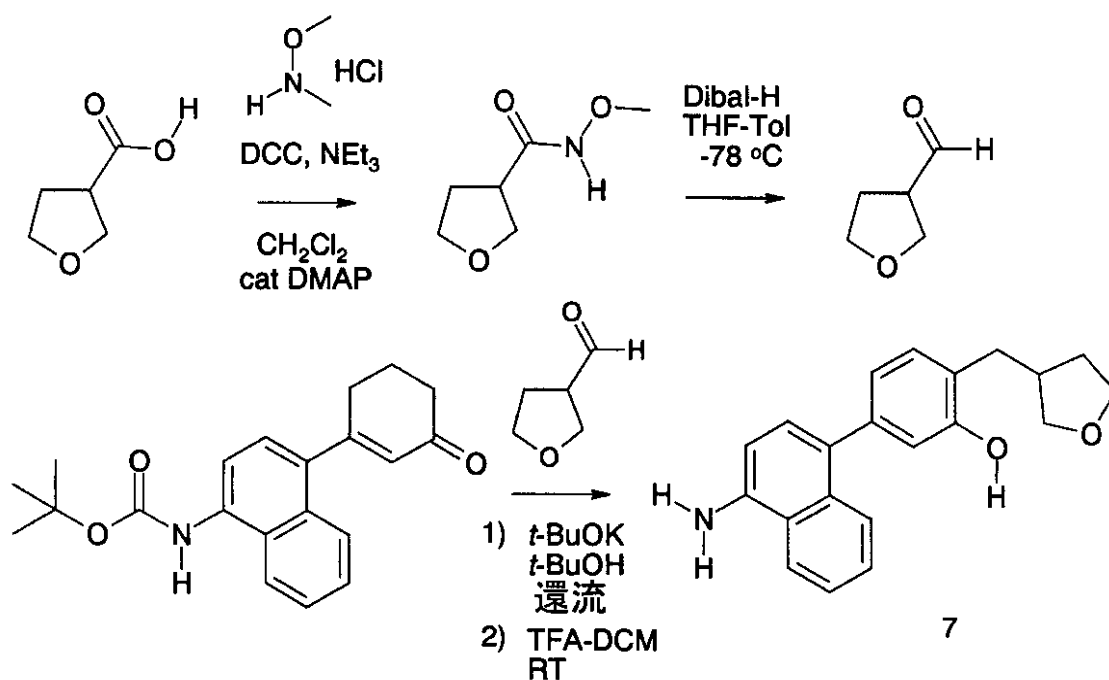
10

【実施例 7】

【0115】

5-(4-アミノナフタレン-1-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)フェノール:

【化 26】



20

30

【0116】

25mL の無水ジクロロメタン中 3.16g のテトラヒドロ-3-フロ酸 (27mmol, 1当量) の溶液に、7.85g のジシクロヘキシルカルボジイミド (38mmol, 1.4当量) と 4.54mL のトリエチルアミン (32.6mmol, 1.2当量) を添加した。N-メチル-メタノールアミンハイドロクロライドを加え、次いで 60mg の DMAP (4-ジメチルアミノ)ピリジンを添加した。発熱反応が起こり、さらに 25mL のジクロロメタンを添加した。混合物を周囲温度で一晩中撹拌してから珪藻土を通してろ過し、濃縮した。残留物をエーテルで処理し、白色固体をろ過して除去した。母液から溶媒を除去してから、溶出液混合物としてヘキサン中 15-25% EtOAc を用いて SiO₂ 上カラムクロマトグラフィーで残留物を精製し、無色の油として所望のアミンを得たが (55% の理論収率)、まだ 10% のジシクロヘキシルウレアを含んでいた。さらに精製せずに、次の反応でこれを用いた。

40

【0117】

60mL の無水 THF 中 1.0g の上記アミド (6.28mmol, 1当量) の溶液に、-78 °C で 12.6mL の 1.0M の DIBAL-H トルエン溶液を注射器で一滴ずつ添加した (12.6mmol, 2.0当量)。-78 °C で 30 分撹拌後、反応混合物を 50mL の MeOH と 50mL の水でクエンチした。反応混合物を分離ロートに移し、250mL のエーテルを加えた。すべての固体が溶解するまで、1N の HCl 水溶液を加えた。層を

50

分け、水性部分をさらに2×100mLのエーテルで抽出した。混合有機物をNaHCO₃飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。溶出液混合物としてジクロロメタン中0-5% MeOHを用いてシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製した。非常に揮発性の不純な無色油として所望の3-テトラヒドロフロアルデヒドを得た(200mg)。

【0118】

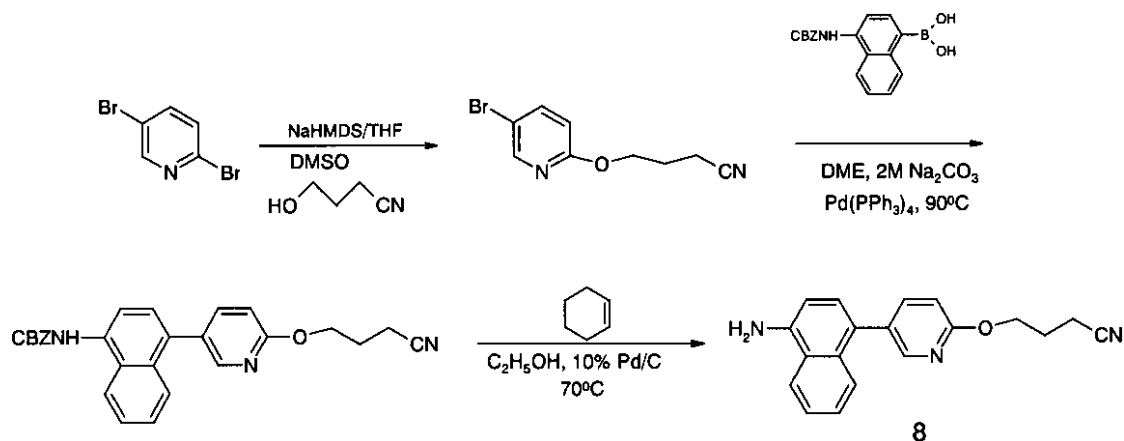
1.6mLの無水tert-ブタノール中200mgのtert-ブチルナフチルカルバメート(実施例6)(0.59mmol, 1当量)の溶液に、tert-ブタノール中、上記(過剰)の200mgの3-テトラヒドロフロアルデヒドと1.78mLのカリウムtert-ブトキシド溶液(1.0M, 1.78mmol, 3当量)を加えた。混合物を一晩中40℃に加熱してから冷まし、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。生成物をジクロロメタン/MeOH混合物(3×100mL)で抽出した。混合抽出液を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて濃縮した。¹H NMR解析により、エノンの10%だけが消費されたことが明らかだった。残留物(300mg)を4.0mLのジクロロメタンに溶かし、4mLの1:1混合物ジクロロメタン:TFAで処理した。混合物を1.5時間撹拌してから、NaHCO₃飽和水溶液で中和し、4NのNaOH溶液で塩基性にし、ジクロロメタン/MeOH(3×100mL)で抽出した。混合有機抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮した。溶出液混合物としてヘキサン中10~50% EtOAcを用いて粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た(35mg, 0.11mmol, 19%の理論収率)。

【実施例8】

【0119】

4-[5-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ]ブチロニトリル:

【化27】



【0120】

DMSO(2mL)中2,5-ジブromoピリジン(500mg, 2.1mmol)と3-シアノ-1-プロパノール(270mg, 3.1mmol)に1Mのナトリウムヘキサメチルジシラジド(2.1mL, 2.1mmol)を添加した。反応を室温で一晩中撹拌した。反応にEtOAcを加え、混合物を水(2×10mL)で洗浄した。EtOAcフラクションを無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転式エバポレーターでエバポレートした。40% EtOAc/ヘキサンを用いてシリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、淡黄色の固体として200mgの5-ブromo-2-シアノプロピルオキシピリジンを得た(39.3%)。

【0121】

DME(4mL)中、上記中間体(100mg, 0.4mmol)及びCBZ-保護ナフチルホウ素酸(Boc-類似体について述べられるように調製, 実施例12)(200mg, 0.62mmol)に、2Mの炭酸ナトリウム溶液(2mL)を添加した。この溶液を窒素で10分間パージし、これにパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(20mg)を添加した。反応を90℃で48時間加熱してから室温に戻した。この反応にEtOAcを添加し、混合物を水(2×10mL)で洗浄した。EtOAcフラクションを無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過かつ濃縮した。40% EtOAc/ヘキサンで溶出する、シリカ

ゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して70mgの所望の結合中間体を得た(39%)。

【0122】

EtOH(5mL)中、上記結合中間体(70mg, 0.16mmol)にシクロヘキセン(263mg, 3.2mmol)と10% Pd/C(20mg)を添加した。一晩中窒素下で反応を加熱し、室温に戻した。反応を、珪藻土を通してろ過し、MeOHで洗浄して濃縮した。50% EtOAc/ヘキサンで溶出する、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製して15mgの表題化合物を得た(31%)。

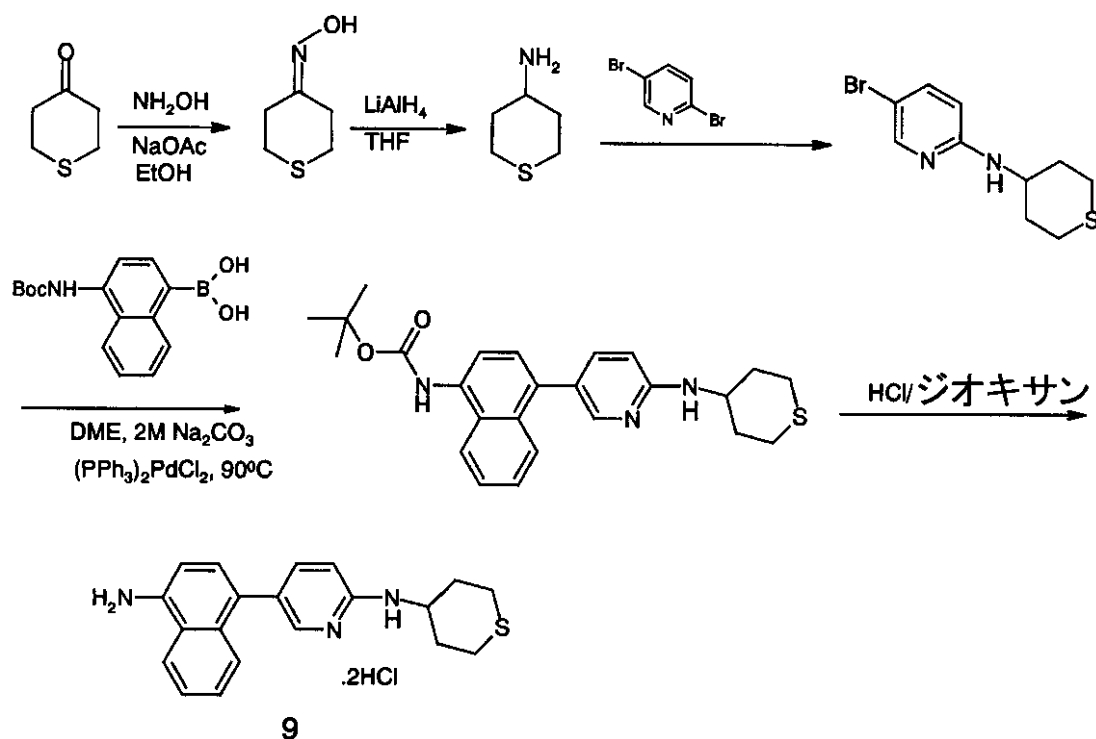
【実施例9】

【0123】

10

[5-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピリジン-2-イル]-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)アミンジヒドロクロライド:

【化28】



20

30

【0124】

EtOH(10mL)中のテトラヒドロ-1,4-チオピロン(2.0g, 17.2mmol)及びヒドロキシルアミンハイドロクロライド(2.0g, 28.7mmol)に、20mLの水中の酢酸ナトリウム三水和物(4.0g, 29.4mmol)を添加した。反応を3時間加熱還流させ、室温に戻し、回転式エバポレーターで15mLに濃縮した。残留物を氷浴内で冷却し、ろ過し、融点80~83の白色固体として2.0gのオキシム生成物を得た(88.7%)。

40

室温でジエチルエーテル(19mL)中、THF(20mL)と1Mの水素化アルミニウムリチウムを含有する乾燥フラスコに、上記オキシム(500mg, 3.82mmol)を添加した。反応を3時間加熱還流させ、室温に戻して過剰のLAHを氷/水でクエンチした。EtOAcによる抽出と濃縮により、340mg(76%)の所望の4-アミノテトラヒドロチオピランを得た。

【0125】

乾燥ピリジン(1mL)中の上記アミン(170mg, 1.4mmol)に、2,5-ジブロモピリジン(250mg, 1.1mmol)を添加し、反応を110-120で5日間加熱した。反応をEtOAcで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。溶出液として30% EtOAc/ヘキサンを用い、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製して100mgの純粋な生成物を得た(33.3%)。

50

DME(4mL)中の上記中間体(80mg, 0.293mmol)とBoc-保護ナフチルホウ素酸(実施例12参照)(140mg, 0.488mmol)に、2Mの炭酸ナトリウム(2mL)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロライド(15mg)を添加した。反応を窒素下90℃で18時間加熱し、室温に戻した。反応をEtOAcで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。溶出液として30% EtOAc/ヘキサンを用い、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製して110mgの結合中間体を得た(86.0%)。

ジオキサン(1mL)中の結合中間体(35mg, 0.08mmol)に、4MのHCl/ジオキサン(0.6mL)を添加した。反応を室温で48時間加熱した。ジエチルエーテルを添加すると、塩酸塩として生成物が生じ、これをろ過して18mg(55%)の表題化合物を得た。

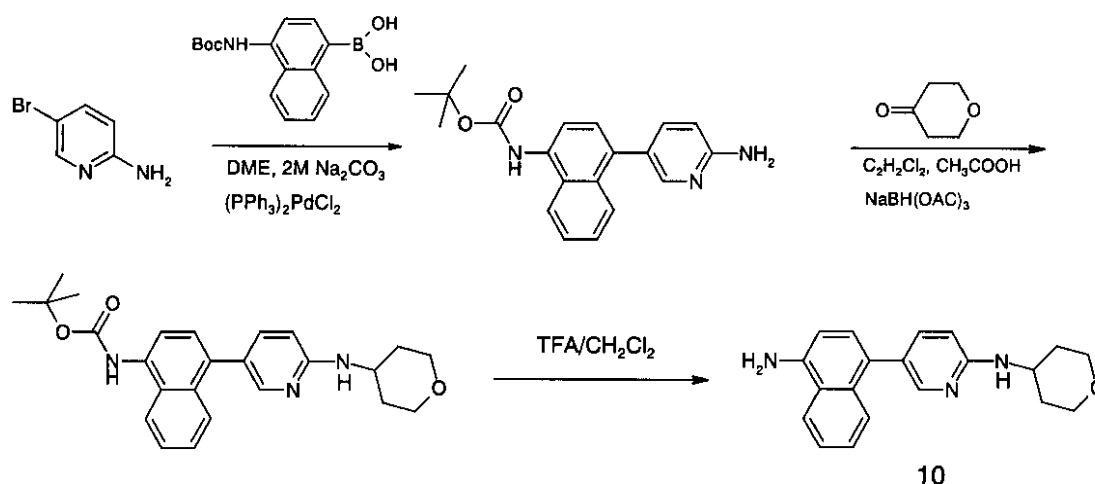
【実施例10】

10

【0126】

[5-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピリジン-2-イル]-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミンジヒドロクロライド:

【化29】



20

【0127】

5mLのDME中の2-アミノ-5-ブロモピリジン(250mg, 1.44mmol)とBoc-保護ナフチルホウ素酸(実施例12参照)(688mg, 2.4mmol)に、2Mの炭酸ナトリウム(2.5mL)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロライド(30mg)を添加した。反応を窒素下90℃で18時間加熱し、室温に戻した。反応混合物をEtOAcで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。40% EtOAc/ヘキサンで溶出する、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで残留物を精製して370mgの結合中間体を得た(76.4%)。

30

ジクロロエタン(5mL)中の上記中間体(200mg, 0.597mmol)とテトラヒドロピラノン(120mg, 1.19mmol)に、氷酢酸(0.2mL, 3.58mmol)とトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(380mg, 1.79mmol)を添加した。反応を室温で48時間撹拌してからEtOAcで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。溶出液として50% EtOAc/ヘキサンを用い、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで残留物を精製して120mgのBoc-保護表題化合物を得た(48.0%)。

40

このBoc-保護表題化合物をジクロロメタン(3mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理した。反応を3時間撹拌して濃縮した。残留物をEtOAc(20mL)に溶かし、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して90mgの表題化合物17を得た(98.5%)。

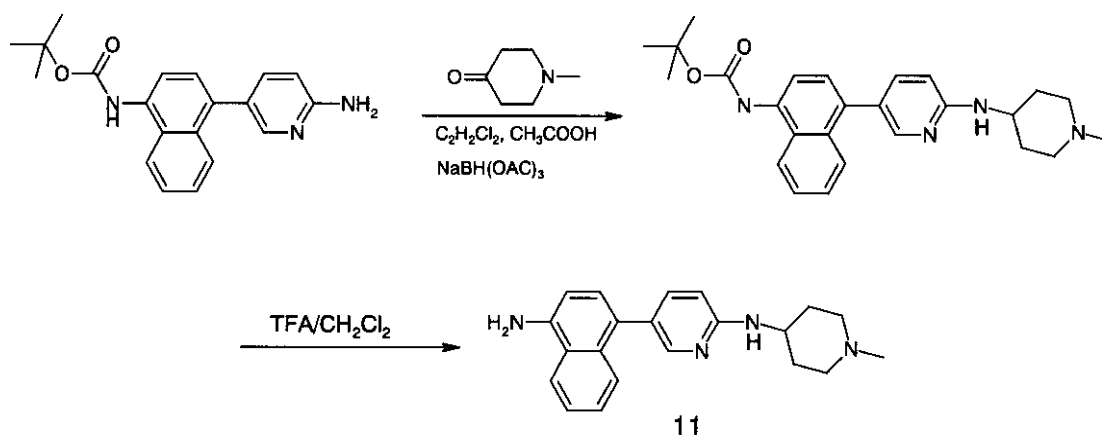
【実施例11】

【0128】

[5-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピリジン-2-イル]-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン:

【化30】

50



10

【 0 1 2 9 】

ジクロロエタン (6mL) 中、5-(4-N-Boc-アミノナフチル)ピリジン-2-イルアミン (実施例10) (110mg, 0.33mmol) と 1-メチル-4-ピペリドン (80mg, 0.7mmol) の混合物に、氷酢酸 (120mg, 2.0mmol) と トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (220mg, 1.03mmol) を加えた。反応を室温で 96時間 攪拌してから EtOAc で抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。溶出液として 10% MeOH/CH₂Cl₂ / 0.1% TEA を用い、シリカゲル上フラッシュカラムクロマトグラフィーで残留物を精製して表題化合物の N-Boc-誘導体 60mg を得た (42%)。上記中間体をジクロロメタン (3mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1mL) で処理した。反応を 2.5時間 攪拌してから濃縮して 94mg の表題化合物を得た (100%)。

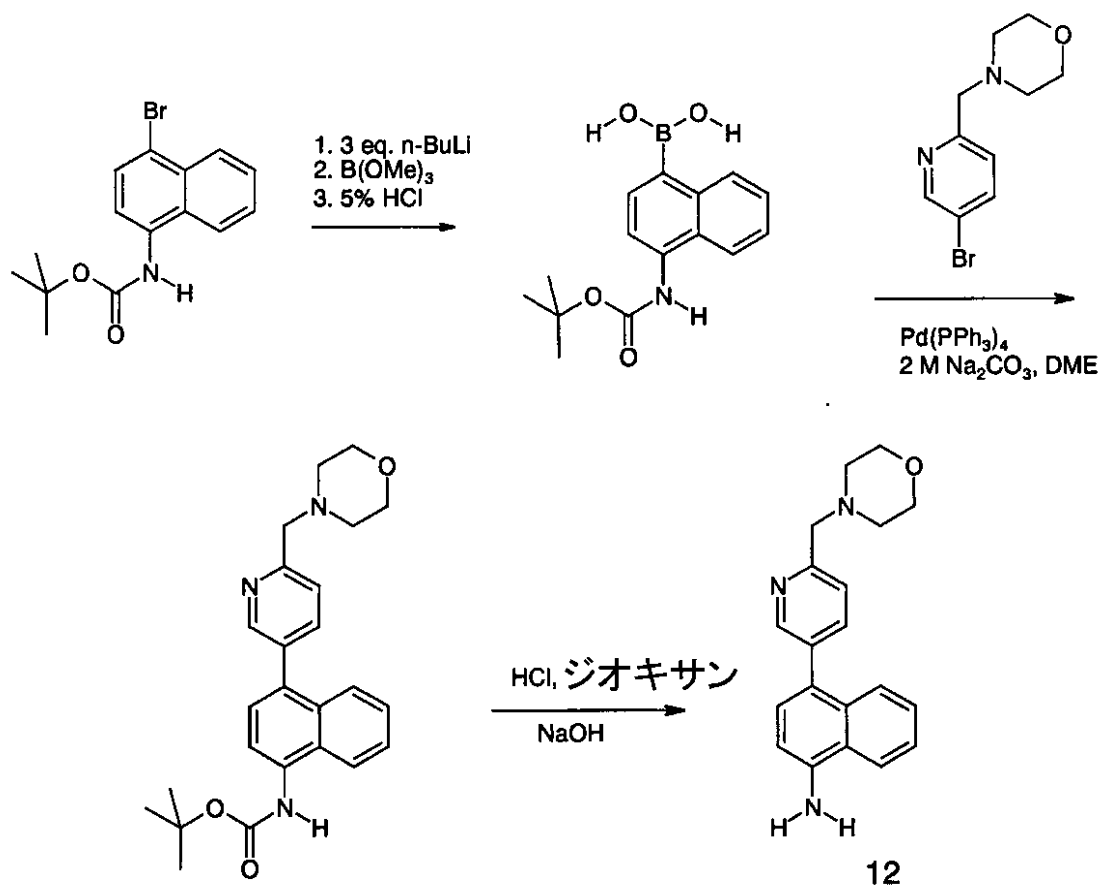
20

【 実施例 1 2 】

【 0 1 3 0 】

4-[5-(アミノナフチル)ピリジン-2-イルメチル]モルフォリン:

【 化 3 1 】



30

40

50

【0131】

-78 の無水THF(40mL)中のN-Boc-1-アミノ-4-ブロモナフタレン(15.5mmol)の攪拌溶液にn-BuLi(47mmol)を添加した。生成した黄-緑色溶液を-78 で2時間攪拌してから-42 の無水THF(25mL)中のトリメチルボレート(5.64g, 54.2mmol)の溶液に移した。浴を温めながら反応を一晩中室温まで温めた。16時間攪拌後、5%のHCl水溶液を添加し(25mL)、混合物を15分間攪拌した。水層をNaClで飽和させ、層を分けた。水性部分をジエチルエーテル(3×60mL)で抽出し、混合有機物を0.5MのNaOH(6×30mL)で抽出した。混合塩基性抽出液を3MのHCl(約30mL)で約pH2に酸性化し、懸濁液をジエチルエーテル(3×100mL)で抽出した。混合エーテル抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過して溶媒を除去し、ベージュ色の固体としてホウ素酸を得(2.3g)、さらに精製せずに使用した。

10

【0132】

このホウ素酸(0.70mmol)と5-ブロモ-2-(モルフォリン-4-イルメチル)ピリジン(0.70mmol)をジメトキシエタン(2mL)と2MのNa₂CO₃(1mL)水溶液の二相性混合物に溶かした。反応をN₂流で15分間パージし、Pd触媒を加え、混合物を85 で16時間加熱した。反応を室温に戻し、水(10mL)とEtOAc(75mL)に分配した。層を分け、有機部分を食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を除去して褐色固体を得た。カラムクロマトグラフィーにより固体として生成物を得た。

この物質(0.50mmol)を2mLの無水ジオキサンに溶かし、HClを加えた(2.5mmol)。溶液を室温で16時間攪拌した。生成した懸濁液にジエチルエーテル(5mL)を加え、混合物を0 に冷やした。NaOH水溶液で中和し、ろ過し、明褐色固体として表題化合物を得た(100mg)。

20

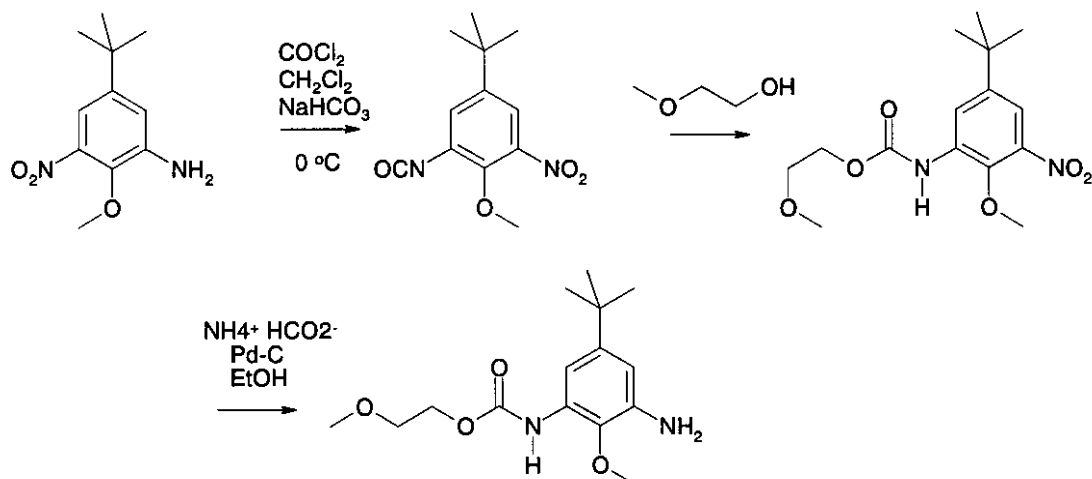
以下は、式Iの化合物を調製するためのスキームIの方法の代表例である。

【実施例13】

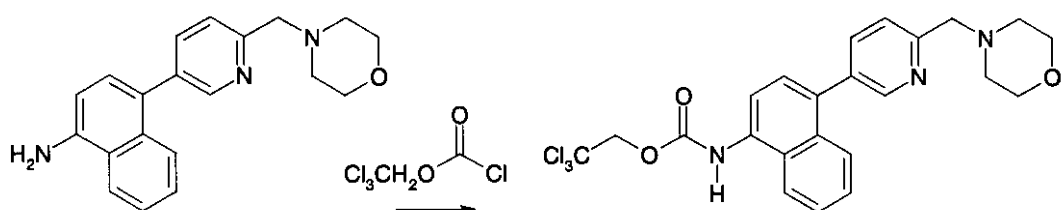
【0133】

1-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-[5-tert-ブチル-3-(2-メトキシエチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル]-ウレア：

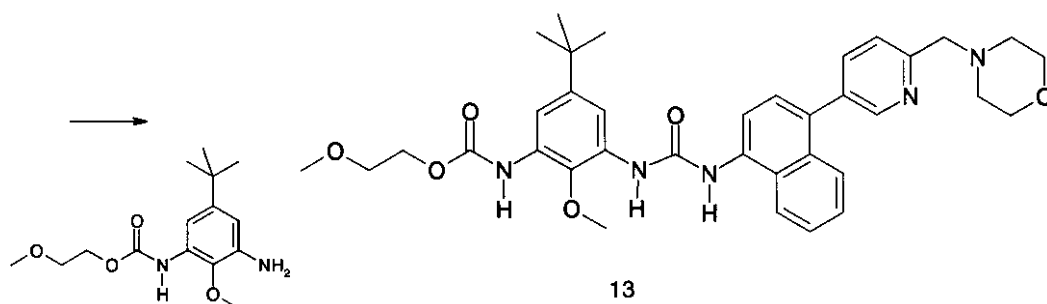
【化32】



10



20



13

30

【 0 1 3 4 】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン(実施例1)(1.20g, 5.3mmol, 1当量)を100mLの無水ジクロロメタンに溶かした。等量のNaHCO₃飽和水溶液を加え、激しく攪拌しながら混合物を0 に冷却した。20分後、攪拌を停止し、ホスゲンの溶液(トルエン中約2M, 10.6mL, 21.3mmol, 4当量)を有機層に注射器で一部分に添加した。攪拌を再開し、0 で30分後、混合物を分離ロートに移した。水層を分離させ、ジクロロメタン(50mL)で1回抽出した。混合有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、溶液をろ過し、真空中揮発分を除去した。対応するイソシアネートが得られ、精製せずに次の工程で用いた。

次の工程は、上記イソシアネートと種々の商業的に入手可能なアルコールを用い、並列合成機で行った。工程の順序は、2-メトキシエタノールとの反応から生じる誘導体の例示である。記載した順序は、通常ガラス器具類で非並列様式で行うこともできる。

40

【 0 1 3 5 】

2.0mLの無水THF中の2-メトキシエタノール(79μL, 1.0mmol, 1.2当量)を、THF中の上記イソシアネートの溶液(0.833mmol, 1当量)で処理し、混合物を窒素下で一晩中攪拌した。真空中で溶媒を除去し、ヘキサン中の0-25% EtOAcで溶出する、SiO₂上フラッシュクロマトグラフィーで生成物を精製した。こうして5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-メトキシエチルカルバモイル)-1-ニトロベンゼンを得た(90mg, 0.28mmol, 33%収率)。

上記ニトロベンゼン(90mg, 0.28mmol, 1当量)を5mLの無水EtOHに溶かし、10mLの反応容器に入れた。ギ酸アンモニウム(104mg, 1.64mmol, 6当量)と炭素上パラジウム(10%, 90mg)を添

50

加し、混合物を窒素下で50℃に加熱した。加熱と撹拌を1時間続けてから冷まし、反応をろ過した。反応容器を3×2mLのMeOHですすいだ。バイアル内で上澄みと洗浄液を混ぜ合わせ、真空遠心乾燥器内で溶媒を除去した。こうして対応アニリンを得(82mg, 0.28mmol, 100%収率)、精製せずに使用した。

【0136】

0℃で8mLの無水THF中の4-[5-(4-アミノナフチル)ピリジン-2-イルメチル]モルフォリン(実施例12)(788mg, 2.46mmol, 1当量)を2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.36mL, 2.59mmol, 1.05当量)で処理し、混合物を撹拌し、一晩中徐々に室温に戻した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、生成物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。混合有機抽出液を水、次いで食塩水で洗浄した。それを乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。このように、明るいピンク色の固体としてトリクロロエチルカルバメートを得(1.24g, 2.50mmol, 定量的(quant.)収率)、精製せずに使用した。

10

このトリクロロエチルカルバメート(147mg, 0.28mmol, 1当量)とジイソプロピルエチルアミン(0.14mL, 0.78mmol, 2.8当量)を、1.0mLの無水DMSO中の上記アニリン中間体(82mg, 0.28mmol, 1当量)に添加した。混合物を撹拌し、一晩中75℃に加熱した。混合物を冷却し、ろ過し、反応容器をEtOAcですすいだ。一晩中真空遠心乾燥機内で揮発分を除去し、残留物を自動調製用逆相HPLCシステムで精製した。97%を超える純度で表題化合物を得た(47mg, 26%収率)。

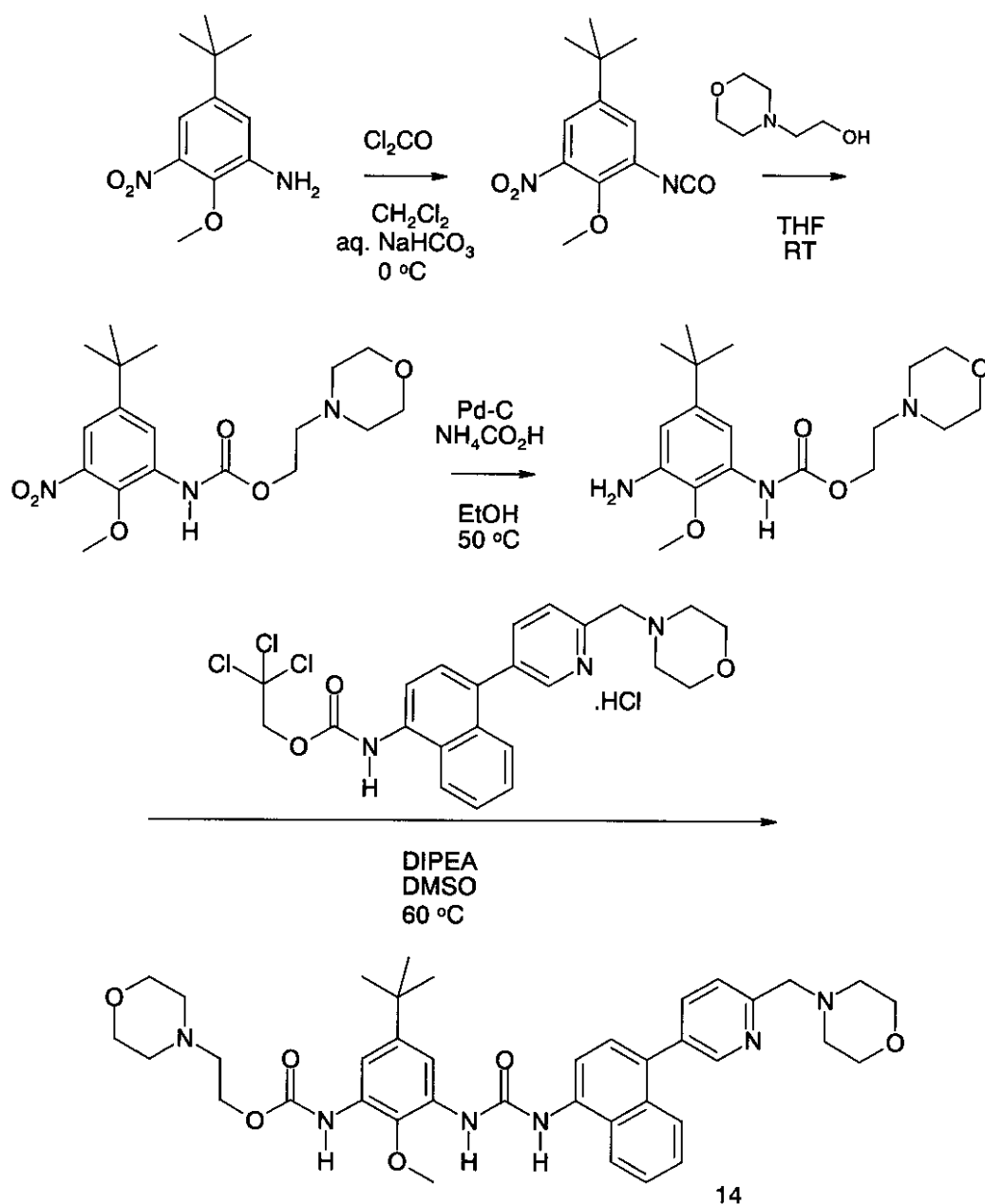
【実施例14】

【0137】

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸 2-モルフォリン-4-イル-エチルエステル

20

【化33】



10

20

30

40

50

【0138】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン(実施例1)(1.2g, 5.3mmol, 1当量)を100mLの塩化メチレンに溶かし100mLのNaHCO₃飽和溶液を加えた。混合物を氷浴内で冷却し、混合物を攪拌せずに、ホスゲン(トルエン中約2M, 10.6mL, 21.3mmol, 4.0当量)を注射器で有機層の一部分に添加した。反応混合物を激しく30分間0 で攪拌してから、分離ロートに移し、有機層を収集し、Na₂SO₄上で乾燥させた。イソシアネートの溶液を真空中で濃縮し、そのまま次工程で用いた。

2.0mLの無水THFに溶かした4-(2-ヒドロキシエチル)-モルフォリン(0.120mL, 1.0mmol, 1.2当量)を、1.0mLのTHF中の上記イソシアネート(0.833mmol, 1当量)の溶液に添加し、混合物を室温で一晩中攪拌した。真空中で溶媒を除去し、溶出液混合物としてヘキサン中の0-25% EtOAcを用い、SiO₂上カラムクロマトグラフィーで残留物を精製して所望のニトロフェニルカルバメート(250mg, 0.656mmol, 78%収率)を得た。

【0139】

上記カルバメート(250mg, 0.656mmol, 1当量)を5mLの無水EtOHに溶かし、10mLの反応容器に移した。ギ酸アンモニウム(248mg, 6当量)と炭素上パラジウム(10% w/w, 250mg)を加え、混

合物を不活性雰囲気下50℃に加熱した。1時間後加熱を停止し、容器を冷ました。混合物をろ過し、バイアル内に上澄みを集めた。反応容器を2mLのMeOHで3回すすぎ、その洗浄液をバイアルに集めた。バイアルを真空遠心乾燥機内に置いて溶媒を除去した。生成したアニリン(218mg,95%収率)は、精製せずに次の工程で使用した。

上記アニリン(115mg,0.326mmol,1当量)を10mLの反応容器に入れ、0.75mLの無水DMSOに溶かした。トリクロロエチルカルバメートハイドロクロライド中間体(173mg,0.326mmol,1当量)とジソプロピルエチルアミン(0.160mL,0.913mmol,2.8当量)を添加した。DMSO(0.25mL)を用いてすべての試薬を洗い流し、正確なミキシングを保證した。反応容器を6時間75℃で加熱してから室温に戻した。少量のEtOAcを用いて反応容器の内容物をバイアルに移し、真空遠心乾燥機内に置いてすべての溶媒を除去した。調製用HPLC後、純粋な表題化合物(53mg)を得た。

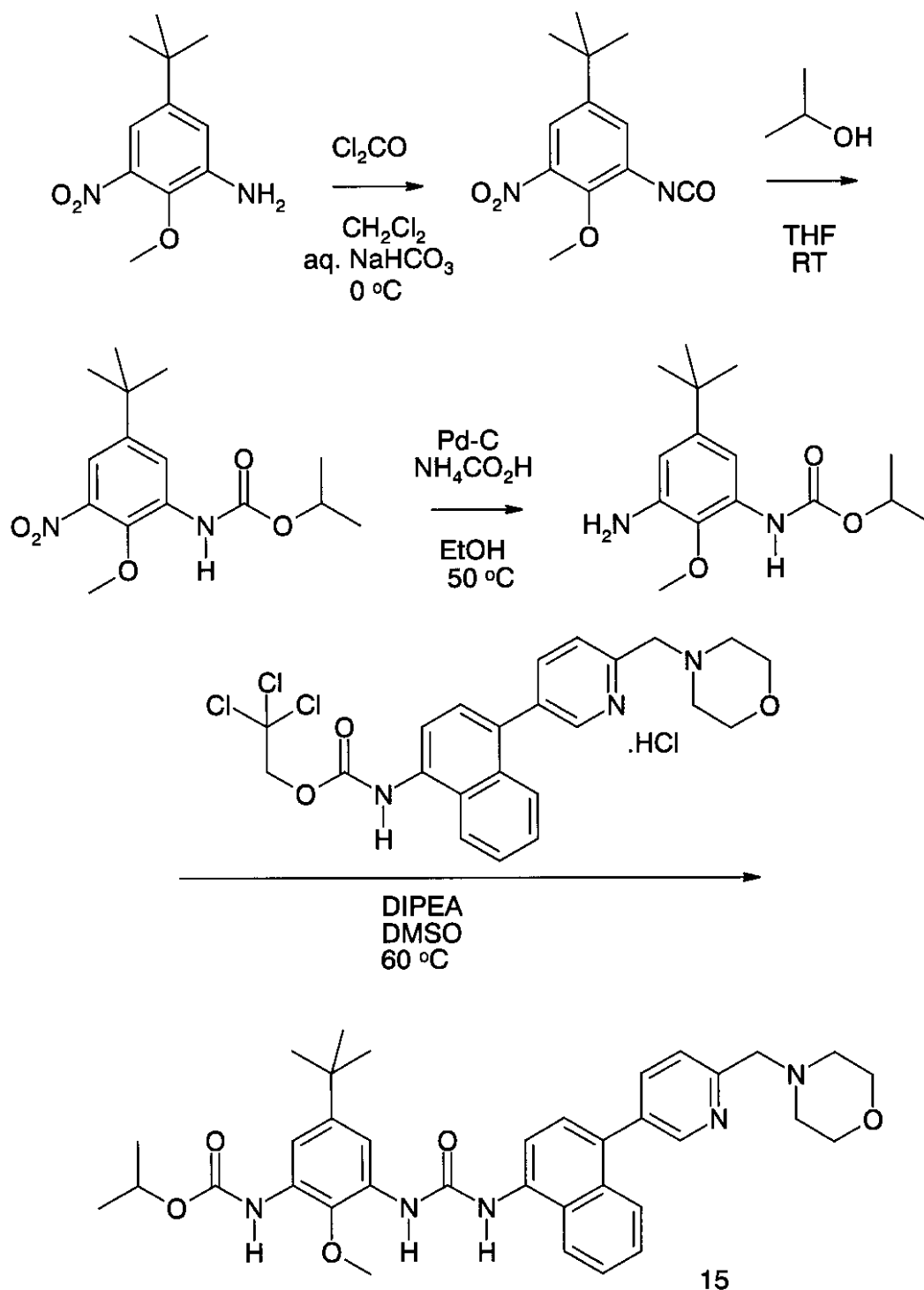
10

【実施例15】

【0140】

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸イソプロピルエステル

【化34】



10

20

30

40

50

【 0 1 4 1 】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロアニリン(実施例1)(1.2g, 5.3mmol, 1当量)を100mLの塩化メチレンに溶かし、100mLの NaHCO_3 飽和溶液を加えた。混合物を氷浴内で冷却し、混合物を攪拌せずに、ホスゲン(トルエン中約2M, 10.6ml, 21.3mmol, 4.0当量)を有機層の一部に注射器で添加した。反応混合物を0 で30分間激しく攪拌してから、分離ロートに移り、有機層を集め、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。イソシアネートの溶液を真空中で濃縮し、そのまま次の工程で用いた。

2.0mLの無水THFに溶かしたイソプロピルアルコール(0.077mL, 1.0mmol, 1.2当量)を、1.0mLのTHF中の上記イソシアネート(0.833mmol, 1当量)の溶液に添加し、混合物を室温で一晩中攪拌した。真空中で溶媒を除去し、ヘキサン中の0-15% EtOAc溶出液混合物を用い、 SiO_2

上カラムクロマトグラフィーで残留物を精製して所望のニトロフェニルカルバメート (220 mg, 0.710 mmol, 85% 収率) を得た。

【0142】

上記カルバメート (220 mg, 0.710 mmol, 1 当量) を 5 mL の無水 EtOH に溶かし、10 mL の反応容器に移した。ギ酸アンモニウム (269 mg, 6 当量) と炭素上パラジウム (10% w/w, 220 mg) を添加し、混合物を不活性雰囲気下 50 に加熱した。1 時間後、加熱を停止し、容器を冷ました。混合物をろ過し、上澄みをバイアルに集めた。反応容器を 2 mL の MeOH で 3 回すすぎ、その洗浄液をバイアルに集めた。バイアルを真空遠心乾燥器内に置いて溶媒を除去した。生成したアニリン (189 mg, 95% 収率) は、精製せずに次の工程で使用した。

上記アニリン (82 mg, 0.343 mmol, 1.2 当量) を 10 mL の反応容器に入れ、0.75 mL の無水 DMSO に溶かした。トリクロロエチルカルバメートハイドロクロライド中間体 (150 mg, 0.285 mmol, 1 当量) とジイソプロピルエチルアミン (0.139 mL, 0.798 mmol, 2.8 当量) を添加した。DMSO (0.25 mL) を用いてすべての試薬を洗い流し、正確なミキシングを保証した。反応容器を 75 で 6 時間加熱してから室温に戻した。少量の EtOAc を用いて反応容器の内容物をバイアルに移し、真空遠心乾燥器内に置いてすべての溶媒を除去した。調製用 HPLC 後、純粋な表題化合物 (29 mg) を得た。

10

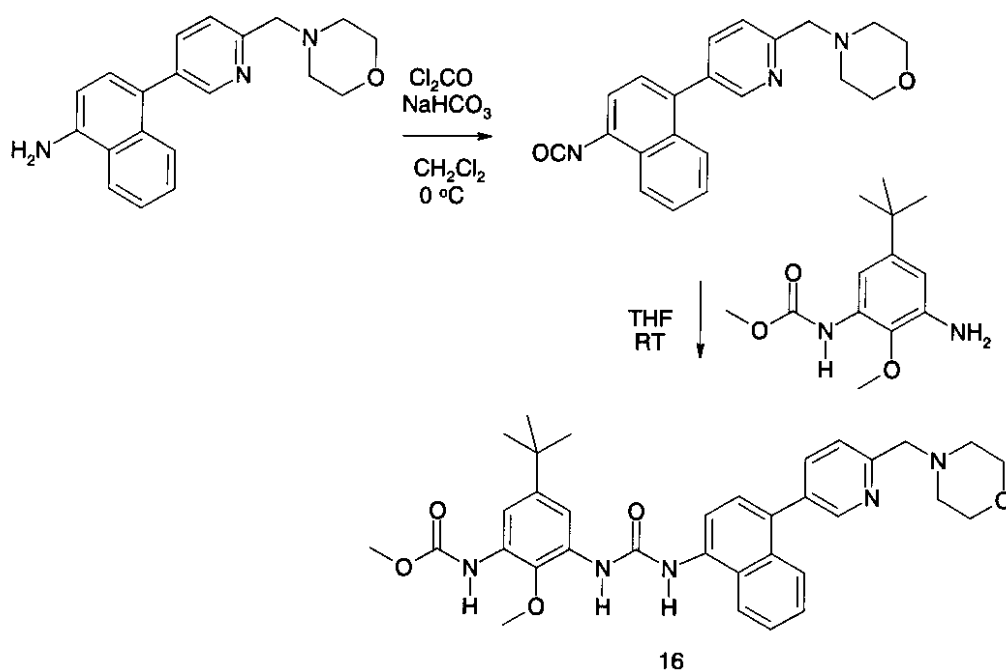
【実施例 16】

【0143】

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-カルバミン酸メチルエステル

20

【化 35】



30

【0144】

4-[5-(アミノナフチル)ピリジン-2-イルメチル]モルフォリン (実施例 12) (223.7 mg, 0.70 mmol, 1 当量) を 30 mL のジクロロメタンに溶かし、20 分間 0 に冷却しながら、NaHCO₃ 飽和水溶液と共に攪拌した。攪拌を停止し、有機層の一部に注射器でホスゲン (トルエン中約 2.0 M, 1.4 mL, 2.8 mmol, 4.0 当量) を添加した。再び激しく 20 分間攪拌した。混合物を分離ロートに移し、有機層を集め、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過した。真空中で溶媒の大部分 (トルエン以外) を除去して暗黄色溶液を得、精製せずにそのまま次工程で使用した。

上記のナフチル-イソシアネート溶液に、不活性雰囲気下、5.0 mL の無水 THF 中の 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチルカルバモイルアニリン (200 mg, 0.79 mmol, 1.1 当量) を加えた。混合物を一晩中攪拌し続けてから真空中で溶媒を除去した。粗生成物を SiO₂ 上カラムクロマ

50

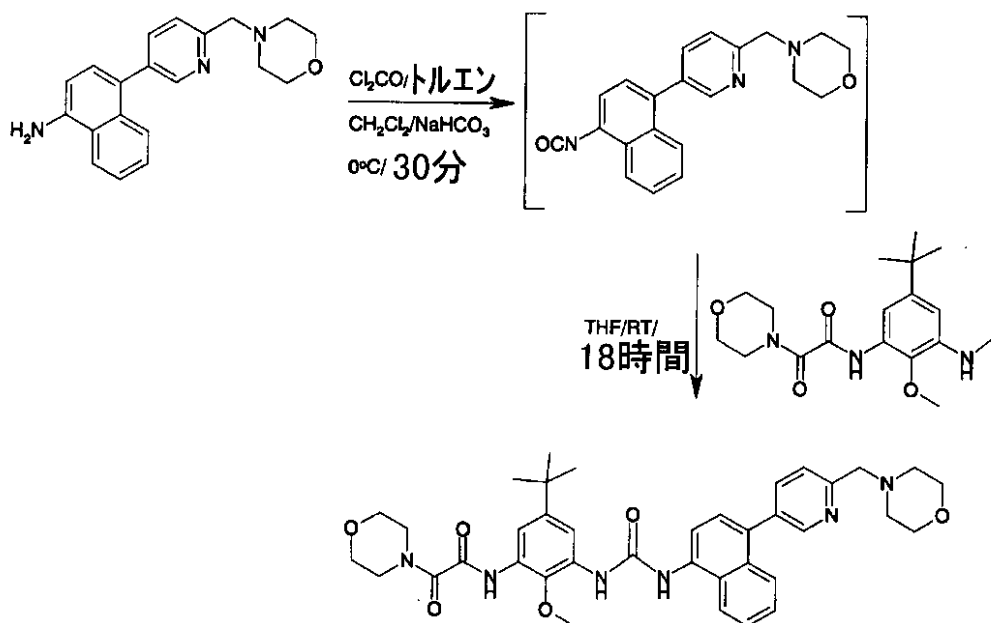
トグラフィーで精製し、304mgの泡を得た(72%収率)。この精製した物質をエーテル/CH₃CN混合物から再結晶させて白色固体を得、¹H NMRでエーテルが存在しなくなるまで60 で高度な真空下で乾燥し、融点が192-193 の表題化合物179mgを得た。

【実施例17】

【0145】

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(6-モルフォリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-アセトアミド

【化36】



10

20

【0146】

4-[5-(アミノナフチル)ピリジン-2-イルメチル]モルフォリン(実施例12)(0.1g, 0.0003 mol)を塩化メチレン(10mL)に溶かし、この溶液を氷/アセトン浴内窒素パージ下-5 に冷却した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液(10mL)を一部分に添加した。ホスゲン(0.5mL, トルエン中20%溶液)を3mLの塩化メチレンと共に添加ロートに加えた。この溶液を、速く攪拌している二相反応混合物に15分かけて一滴ずつ添加すると、わずかな発熱が生じ、黄色になった。さらに30分攪拌を続け、下方の有機層を分離した。水層を塩化メチレンの新鮮な部分で2回洗浄し、混合有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。真空中(浴温を35 未満に維持しながら)揮発分を除去して、トルエン中のイソシアネート溶液を得た。N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-アセトアミド(実施例3)(0.1g, 0.0003mol)をTHF(10mL)に溶かした。上記のイソシアネート/トルエン溶液を5mLのTHFと共に添加ロートに入れた。窒素パージ下、この溶液を反応混合物に一滴ずつ添加した。反応を18時間周囲温度で攪拌した。真空中で揮発分を除去し、残留物を水とEtOAcに分配した。水層を新鮮なEtOAcで2回洗浄し、混合有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄してから硫酸マグネシウム上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去し、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、塩化メチレン中のMeOHの勾配で溶出)で精製した。適切なフラクションを混ぜ合わせ、真空中で溶媒を除去して表題化合物を得た。

30

40

【0147】

(生物学的性質の評価)

THP細胞内でのTNF生産の阻害

サイトカイン生産の阻害は、リポ多糖類刺激THP細胞内におけるTNF の阻害を測定することで観察することができる(例えば、W. Prichettら, 1995, J. Inflammation, 45, 97参照)。すべての細胞と試薬を、フェノールレッドとL-グルタミンを有し、さらにL-グルタ

50

ミン(トータル:4mM)、ペニシリンとストレプトマイシン(それぞれ50単位/ml)、及びウシ胎児血清(FBS,3%)(GIBCO,全濃度は最終)で補充されたRPMI 1640に希釈した。分析は無菌条件下で行い;試験化合物製剤だけが非無菌だった。初期原料溶液はDMSO内で作り、次いで所望の最終分析濃度より2倍高濃度のRPMI 1640中に希釈した。融合性のTHP.1細胞(2×10^6 細胞/ml,最終濃度;American Type Culture Company, Rockville, MD)を、125 μ lの試験化合物(2倍濃縮)又はDMSO媒体(対照、ブランク)を含有する96ウェルポリプロピレン丸底培養プレート(Costar 3790;無菌)に添加した。DMSO濃度は、最終0.2%を超えなかった。細胞混合物を30分間37 $^{\circ}$ C、5%CO₂でプレインキュベート後、リポ多糖類で刺激した(LPS;1 μ g/ml 最終;Siga L-2630,E.coli血清型0111:B4由来;-80 $^{\circ}$ Cで内毒素遮蔽蒸留H₂O内に1mg/ml原料として保存)。ブランク(非刺激)はH₂O媒体を受け;最終インキュベーション容量は250 μ lだった。上述したように、一晩中(18~24時間)インキュベーションを続けた。分析は、室温で5分間1600rpm(400xg)でプレートを遠心分離処理して終わらせ;上清をきれいな96ウェルプレートに移し、商業的に入手可能なELISAキット(Biosource #KHC 3015, Camarillo, CA)でヒトTNF α について解析するまで-80 $^{\circ}$ Cで保存した。データは、非線形回帰(Hill方程式)によって解析し、SAS Software System(SAS institute, Inc., Cary, NC)を用いて用量反応曲線を生成した。IC₅₀計算値は、最大TNF α 生産を50%減少させる試験化合物の濃度である。

10

【0148】

上記合成例の化合物を含む好ましい化合物を評価すると、この分析でIC₅₀<10 μ Mを有していた。

20

【0149】

他のサイトカインの阻害

末梢血単芽球細胞、適切な刺激、及び商業的に入手可能なELISAキット(又はラジオイムノアッセイのような他の検出方法)を用いる同様の方法によって、特定のサイトカインについて、IL-1、GM-CSF、IL-6及びIL-8の阻害を実証することができる(例えば、J.C. Leeら, 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835参照)。

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



PCT

WO 02/096876 A1

John, Robinson; 287 Rockingstone Avenue, Larchmont, NY 10538 (US). **TSANG, Michele**; 10723 Mapleshire Crescent SE, Calgary, Alberta T2J1Z1 (CA).

(74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; BOEHRINGER-INGELHEIM PHARMACEUTICAL S. INC., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 358, Ridgefield, CT 06877 (US).

(81) Designated States (except for): AE, AU, BG, BR, CA, CN,

(81) Designated States (national): AE, AU, BG, BR, CA, CN, CO, CZ, EC, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LI, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, UZ, VN, YU, ZA.

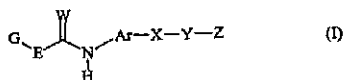
(84) Designated States (regionally): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Published: with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

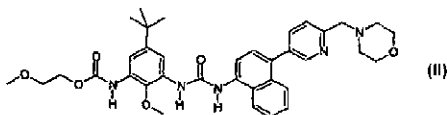
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) **Inventors:** CIRILLO, Pier, F.: 180 Washington Road, Woodbury, CT 06798 (US); KAMHI, Victor.: 19 Charcoal Ridge Drive South, Danbury, CT 06811 (US); REGAN,

(54) Title: CARBAMATE AND OXAMIDE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF CYTOKINE PRODUCTION



(57) Abstract: Disclosed are novel aromatic compounds of the formula (I) described herein, wherein G, L, W, Ar, X, Y and Z are disclosed herein. The compounds are useful for treating cytokine mediated diseases or conditions such as chronic inflammatory diseases. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing and processes of making such compounds. A representative example of the compounds of formula (I) is (a).



WO 02/096876 A1

WO 02/096876

PCT/US02/14400

CARBAMATE AND OXAMIDE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF CYTOKINE PRODUCTION

RELATED APPLICATION DATA

This application claims benefit to US provisional application no. 60/293,600 filed May 25, 2001.

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds which inhibit production of cytokines involved in inflammatory processes and are thus useful for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease. This invention also relates to processes for preparing these compounds and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) are important biological entities collectively referred to as proinflammatory cytokines. These, along with several other related molecules, mediate the inflammatory response associated with the immunological recognition of infectious agents. The inflammatory response plays an important role in limiting and controlling pathogenic infections.

Elevated levels of proinflammatory cytokines are also associated with a number of diseases of autoimmunity such as toxic shock syndrome, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel disease (Dinarello, C.A., *et al.*, 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). In these diseases, chronic elevation of inflammation exacerbates or causes much of the pathophysiology observed. For example, rheumatoid synovial tissue becomes invaded with inflammatory cells that result in destruction to cartilage and bone (Koch, A.L., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Studies suggest that inflammatory changes mediated by cytokines may be involved in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) (Tashiro, H., *et*

WO 02/096876

PCT/US02/14400

et al., 2001 Mar, *Coron Artery Dis* 12(2):107-13). An important and accepted therapeutic approach for potential drug intervention in these diseases is the reduction of proinflammatory cytokines such as TNF (also referred to in its secreted cell-free form as TNF α) and IL-1 β . A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials.

- 5 Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNF α in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). These include the treatment of rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 and Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). The monoclonal antibody is thought to
- 10 function by binding to both soluble TNF α and to membrane bound TNF.

A soluble TNF α receptor has been engineered that interacts with TNF α . The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNF α ;

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

- 25 IL-1 has been implicated as an immunological effector molecule in a large number of disease processes. IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) had been examined in human clinical trials. Efficacy has been demonstrated for the treatment of rheumatoid arthritis (Antril, Amgen). In a phase III human clinical trial IL-1ra reduced the mortality rate in patients with septic shock syndrome (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoarthritis
- 30 is a slow progressive disease characterized by destruction of the articular cartilage. IL-1 is detected in synovial fluid and in the cartilage matrix of osteoarthritic joints.

WO 02/096876

PCT/US02/14406

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

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

Elevation of several cytokines have been demonstrated during active inflammatory bowel disease (IBD). A mucosal imbalance of intestinal IL-1 and IL-1ra is present in patients with IBD. Insufficient production of endogenous IL-1ra may contribute to the pathogenesis of IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). Alzheimer disease is characterized by the presence of beta-amyloid protein deposits, neurofibrillary tangles and cholinergic dysfunction throughout the hippocampal region. The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). A role for IL-1 in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) has been identified.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

IL-1ra showed a clear relationship to acute inflammatory events as well as to the different disease stages in the pathophysiology of HIV infection (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). IL-1 and TNF are both involved in periodontal disease. The destructive process associated with periodontal disease may be due to a dysregulation of both IL-1 and TNF (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

Proinflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β are also important mediators of septic shock and associated cardiopulmonary dysfunction, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. In a study of patients presenting at a hospital with sepsis, a correlation was found between TNF α and IL-6 levels and septic complications (Terregino *et al.*, 2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26). TNF α has also been implicated in cachexia and muscle degradation, associated with HIV infection (Lahdiverta *et al.*, 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Obesity is associated with an increase incidence of infection, diabetes and cardiovascular disease. Abnormalities in TNF α expression have been noted for each of the above conditions (Loffreda, *et al.*, 1998, *FASEB J.* 12, 57). It has been proposed that elevated levels of TNF α are involved in other eating related disorders such as anorexia and bulimia nervosa. Pathophysiological parallels are drawn between anorexia nervosa and cancer cachexia (Holden, *et al.*, 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). An inhibitor of TNF α production, IIU-211, was shown to improve the outcome of closed brain injury in an experimental model (Shohami, *et al.*, 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). Atherosclerosis is known to have an inflammatory component and cytokines such as IL-1 and TNF have been suggested to promote the disease. In an animal model an IL-1 receptor antagonist was shown to inhibit fatty streak formation (Elhage *et al.*, 1998, *Circulation*, 97, 242).

TNF α levels are elevated in airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease and it may contribute to the pathogenesis of this disease (M.A. Higham *et al.*, 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). Circulating TNF α may also contribute to weight loss associated with this disease (N. Takabatake *et al.*, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Elevated TNF α levels have also been found to be associated with congestive heart failure and the level has been correlated with severity of the disease

WO 02/096876

PCT/JP 02/14406

(A.M. Feldman *et al.*, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). In addition, TNF α has been implicated in reperfusion injury in lung (Borjesson *et al.*, 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), kidney (Lemay *et al.*, 2000, *Transplantation*, 69, 959), and the nervous system (Mitsui *et al.*, 1999, *Brain Res.*, 844, 192).

5

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

10

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

15

IL-1 has also been shown to induce uveitis in rats which could be inhibited with IL-1 blockers. (Xuan *et al.*, 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Cytokines including IL-1, TNF and GM-CSF have been shown to stimulate proliferation of acute myelogenous leukemia blasts (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). IL-1 was shown to be essential for the development of both irritant and allergic contact dermatitis. Epicutaneous sensitization can be prevented by the administration of an anti-IL-1 monoclonal antibody before epicutaneous application of an allergen (Muller, *et al.*, 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Data obtained from IL-1 knock out mice indicates the critical involvement in fever for this cytokine (Kluger *et al.*, 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). A variety of cytokines including TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 initiate the acute-phase reaction which is stereotyped in fever, malaise, myalgia, headaches, cellular hypermetabolism and multiple endocrine and enzyme responses (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). The production of these inflammatory cytokines rapidly follows trauma or pathogenic organism invasion.

20

25

30

WO 02/096876

PCT/US02/14406

Other proinflammatory cytokines have been correlated with a variety of disease states. IL-8 correlates with influx of neutrophils into sites of inflammation or injury. Blocking antibodies against IL-8 have demonstrated a role for IL-8 in the neutrophil associated tissue injury in acute inflammation (Harada *et al.*, 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Therefore, an inhibitor of IL-8 production may be useful in the treatment of diseases mediated predominantly by neutrophils such as stroke and myocardial infarction, alone or following thrombolytic therapy, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, acute glomerulonephritis, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis or other central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis. Rhinovirus triggers the production of various proinflammatory cytokines, predominantly IL-8, which results in symptomatic illnesses such as acute rhinitis (Winther *et al.*, 1998, *Am J Rhinol* 12, 17).

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

The proinflammatory cytokine IL-6 has been implicated with the acute phase response. IL-6 is a growth factor in a number of oncological diseases including multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias (Tron, *et al.*, 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). It has also been shown to be an important mediator of inflammation within the central nervous system. Elevated levels of IL-6 are found in several neurological disorders including AIDS dementia complex, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, CNS trauma and viral and bacterial meningitis (Cruol, *et al.*, 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 also plays a significant role in osteoporosis. In murine models it has been shown to effect bone resorption and to induce osteoclast activity (Ersbler *et al.*, 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Marked cytokine differences, such as IL-6 levels, exist in vivo between osteoclasts of normal bone and bone from patients with Paget's disease (Mills, *et al.*, 1997, *Calcif*

WO 02/096876

PCT/US02/14400

Tissue Int. 61, 16). A number of cytokines have been shown to be involved in cancer cachexia. The severity of key parameters of cachexia can be reduced by treatment with anti IL-6 antibodies or with IL-6 receptor antagonists (Strassmann, *et al.*, 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Several infectious diseases, such as influenza, indicate IL-6 and IFN alpha as key factors in both symptom formation and in host defense (Hayden, *et al.*, 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). Overexpression of IL-6 has been implicated in the pathology of a number of diseases including multiple myeloma, rheumatoid arthritis, Castleman's disease, psoriasis and post-menopausal osteoporosis (Simpson, *et al.*, 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Compounds that interfered with the production of cytokines including IL-6, and TNF were effective in blocking a passive cutaneous anaphylaxis in mice (Scholz *et al.*, 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

GM-CSF is another proinflammatory cytokine with relevance to a number of therapeutic diseases. It influences not only proliferation and differentiation of stem cells but also regulates several other cells involved in acute and chronic inflammation. Treatment with GM-CSF has been attempted in a number of disease states including burn-wound healing, skin-graft resolution as well as cytostatic and radiotherapy induced mucositis (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-CSF also appears to play a role in the replication of human immunodeficiency virus (HIV) in cells of macrophage lineage with relevance to AIDS therapy (Crowe *et al.*, 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchial asthma is characterised by an inflammatory process in lungs. Involved cytokines include GM-CSF amongst others (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

Interferon γ (IFN γ) has been implicated in a number of diseases. It has been associated with increased collagen deposition that is a central histopathological feature of graft-versus-host disease (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Following kidney transplantation, a patient was diagnosed with acute myelogenous leukemia. Retrospective analysis of peripheral blood cytokines revealed elevated levels of GM-CSF and IFN γ . These elevated levels coincided with a rise in peripheral blood white cell count (Burke, *et al.*, 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). The development of insulin-dependent diabetes (Type 1) can be correlated with the accumulation in pancreatic islet

WO 02/096876

PCT/JP 02/14406

cells of T-cells producing IFN γ (Abulumitis, *et al.*, 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). IFN γ along with TNF, IL-2 and IL-6 lead to the activation of most peripheral T-cells prior to the development of lesions in the central nervous system for diseases such as multiple sclerosis (MS) and AIDS dementia complex (Martino *et al.*, 1998, *Ann Neurol.* 43, 340).

5 Atherosclerotic lesions result in arterial disease that can lead to cardiac and cerebral infarction. Many activated immune cells are present in these lesions, mainly T-cells and macrophages. These cells produce large amounts of proinflammatory cytokines such as TNF, IL-1 and IFN γ . These cytokines are thought to be involved in promoting apoptosis or programmed cell death of the surrounding vascular smooth muscle cells resulting in

10 the atherosclerotic lesions (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Allergic subjects produce mRNA specific for IFN γ following challenge with *Vesputia* venom (Bonay, *et al.*, 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 342). The expression of a number of cytokines, including IFN γ has been shown to increase following a delayed type hypersensitivity reaction thus indicating a role for IFN γ in atopic dermatitis (Szepietowski, *et al.*, 1997,

15 *Br J Dermatol.* 137, 195). Histopathologic and immunohistologic studies were performed in cases of fatal cerebral malaria. Evidence for elevated IFN γ amongst other cytokines was observed indicating a role in this disease (Udomsangpetch *et al.*, 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501). The importance of free radical species in the pathogenesis of various infectious diseases has been established. The nitric oxide synthesis pathway is

20 activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc Soc Exp Biol Med.* 217, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN

25 γ , TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an important regulatory molecule in bone remodeling. NO may be involved as a mediator of bone disease for such diseases as: the rheumatoid arthritis, tumor associated osteolysis and postmenopausal osteoporosis

30 (Evans, *et al.*, 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Studies with gene deficient mice have demonstrated that the IL-12 dependent production of IFN γ is critical in the control of

WO 02/096876

PCT/US02/14400

early parasitic growth. Although this process is independent of nitric oxide the control of chronic infection does appear to be NO dependent (Alexander *et al.*, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1355). NO is an important vasodilator and convincing evidence exists for its role in cardiovascular shock (Kilbourn, *et al.*, 1997, *Dis Mon.* 43, 277). IFN γ is required for progression of chronic intestinal inflammation in such diseases as Crohn's disease and inflammatory bowel disease (IBD) presumably through the intermediacy of CD4+ lymphocytes probably of the TH1 phenotype (Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 Suppl 2, 43). An elevated level of serum IgE is associated with various atopic diseases such as bronchial asthma and atopic dermatitis. The level of IFN γ was negatively correlated with serum IgE suggesting a role for IFN γ in atopic patients (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).

WO 01/01986 discloses particular compounds alleged to having the ability to inhibit TNF-alpha. The specific inhibitors disclosed are structurally distinct from the novel compounds disclosed in the present application disclosed hereinbelow. Certain compounds disclosed in WO 01/01986 are indicated to be effective in treating the following diseases: dementia associated with HIV infection, glaucoma, optic-neuropathy, optic neuritis, retinal ischemia, laser induced optic damage, surgery or trauma-induced proliferative vitreoretinopathy, cerebral ischemia, hypoxia-ischemia, hypoglycemia, domoic acid poisoning, anoxia, carbon monoxide or manganese or cyanide poisoning, Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, meningitis, multiple sclerosis and other demyelinating diseases, amyotrophic lateral sclerosis, head and spinal cord trauma, seizures, convulsions, olivopontocerebellar atrophy, neuropathic pain syndromes, diabetic neuropathy, HIV-related neuropathy, MERRF and MELAS syndromes, Leber's disease, Wernicke's encephalopathy, Rett syndrome, homocysteinuria, hyperprolinemia, hyperhomocysteinemia, nonketotic hyperglycinemia, hydroxybutyric aminoaciduria, sulfite oxidase deficiency, combined systems disease, lead encephalopathy, Tourette's syndrome, hepatic encephalopathy, drug addiction, drug tolerance, drug dependency, depression, anxiety and schizophrenia.

39

WO 02/096876

PCT/US02/14400

Compounds which modulate release of one or more of the aforementioned inflammatory cytokines can be useful in treating diseases associated with release of these cytokines. For example, WO 98/52558 discloses heteroaryl urea compounds which are indicated to be useful in treating cytokine mediated diseases. WO 99/23091 discloses another class of urea compounds which are useful as anti-inflammatory agents. WO 99/32463 relates to aryl ureas and their use in treating cytokine diseases and proteolytic enzyme mediated disease. WO 00/41698 discloses aryl ureas said to be useful in treating p38 MAP kinase diseases.

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

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

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

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

It is therefore an object of the invention to provide novel carbamate and oxamide compounds which inhibit the release of inflammatory cytokines such as interleukin-1 and tumor necrosis factor.

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

WO 02/096876

PCT/US02/14400

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

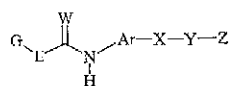
5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10

In the broadest generic aspect of the invention, there is provided compounds of the formula(1):

15



(1)

20

wherein:

E is

25

is a group chosen from -O-, -NH- and -S-;

G is:

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

30

pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinonyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinonyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dibenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzoxazolonyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofuran-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl,

35

WO 02/096876

PCT/JP 802/14406

indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, phthalimidyl, chromoyl;
 oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene
 5 sulfoxidyl, oxazoliny, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinoliny, decahydroisoquinoliny, thiomorpholino, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl;
 wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

10

Ar is:

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

X is:

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

aryl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdinyl, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally
 25 independently substituted with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or halogen;

30

Y is:

WO 02/096876

PCT/US02/14400

a bond or a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one or more C atoms are optionally replaced by O, N, or S(O)_m; and wherein Y is optionally partially or fully halogenated and optionally independently substituted with one to two oxo groups, nitrile, amino, imino, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

Z is:

aryl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle
 10 selected from tetrahydropyrimidinyl, cyclohexanonyl, cyclohexanolyl, 2-oxa- or 2-thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl,
 15 thiomorpholino sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl, each of the aforementioned Z are optionally substituted with one to three halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, aroyl, C₁₋₃acyl, oxo, hydroxy, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃ alkyl, nitrile-C₁₋₃ alkyl, nitrile, carboxy, phenyl wherein the phenyl ring is optionally substituted with
 20 one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, or phenyl-S(O)_m wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino; or Z is optionally substituted with one to three amino or amino-C₁₋₃ alkyl wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by amino-C₁₋₆alkyl, C₁₋₃alkyl,
 25 aryl(C₁₋₃alkyl), C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, aroyl, C₁₋₃acyl, C₁₋₃alkyl-S(O)_m- or aryl(C₁₋₃alkyl-S(O)_m)- each of the aforementioned alkyl and aryl attached to the amino group is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy; or Z is optionally substituted with one to three aryl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen,
 30 C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

or Z is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁₋₃acyl, C₁₋₆alkyl or C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₆alkyl branched or unbranched, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₃acylamino, nitrileC₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino;

each R₁ is independently:

C₁₋₁₆alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₁₆alkyl is optionally substituted with one to three C₃₋₁₆cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl,

or R₁ is cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

phenyloxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃alkyl optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

C₃₋₁₆ branched or unbranched alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C₁₋₅ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group is optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;

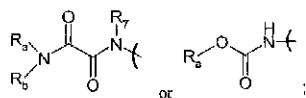
5 oxo, nitrile, halogen; or

C_{2-6} alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH or $S(O)_m$ and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to
10 two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranyl, one or more C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di(C_{1-3} alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

15 each R_2 , R_4 , and R_5 is

a C_{1-6} branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, C_{1-6} acyl, aryl, C_{1-6} branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully
20 halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C_{1-4} alkyl- $S(O)_m$ branched or unbranched and optionally partially or fully halogenated, or phenyl- $S(O)_m$;

R_3 which is covalently attached to G, is



25

wherein for R_3 :

WO 02/096876

PCT/US02/14400

- R₄** and **R₅** are each independently: hydrogen, a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one of the C atoms is optionally replaced by O or N and optionally substituted by oxo;
- or **R₄** and **R₅** are each independently C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl, phenylC₀₋₆ alkyl, heterocycleC₀₋₆ alkyl or heteroarylC₀₋₆ alkyl wherein the C₀₋₆ alkyl portion for each is optionally substituted by oxo and wherein the heterocycle or heteroaryl moiety is chosen from morpholino, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl and indazolyl, each C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl is optionally substituted by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, imino, nitro or nitrile;
- or **R₄** and **R₅** together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, cinnolinyl, pteridinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, purinyl or indazolyl, or a fused heteroaryl selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, cyclopentanopyrimidinyl, cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, cyclohexanobenzoxazolyl, cyclopentanoimidazolyl and cyclohexanoimidazolyl,
- wherein each of the above is optionally substituted by one to three **R₆**, wherein **R₆** is chosen from oxo, halogen, nitro, hydroxy, carboxy nitrile, amino, imino, guanidino, phenyl or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

R_7 is hydrogen or C_{1-6} branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated,

m is 0, 1, 2 or 3;

and

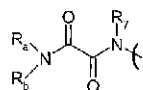
5 W is O or S

or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In a first subgeneric aspect of the invention there is provided compounds of the

10 formula(I) as described above and wherein:

R_3 is



R_7 is hydrogen;

E is -NH-; and

15 W is O.

In yet another embodiment there are provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

20

Ar is:

naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more R_4 or R_5 groups;

25

X is:

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, malcimidyl, dihydromalcimidyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally independently substituted

WO 02/096876

PCT/US02/14400

with one to three C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl-S(O)_m or halogen;
and

5

Z is:

phenyl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle selected from 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, tetrahydropyrimidinyl, pentamethylene sulfidyl,
10 pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl, tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl which are optionally substituted with one to three
15 nitrile, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$ or OH;
or **Z** is optionally substituted by phenyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy; or **Z** is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_{1-3} acyl, C_{1-6} alkyl or C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{1-6}
20 alkyl branched or unbranched, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} acylamino, nitrile- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C_{1-6} alkoxy, hydroxy or mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino.

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

G is

phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranlyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolyl, indanyl,
30 indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one R_3 and further substituted by one or more R_4 or R_5 ;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

Ar is naphthyl;

X is

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

Y is:

a bond or
a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one or more of the C atoms is optionally replaced by O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with nitrile or oxo;

Z is:

- 15 phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl, pyrrolidinyl, phenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or
20 tetrahydropyrimidinonyl each of which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or
Z is hydroxy, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ acylamino, C₁₋₃ alkylsulfonyl, nitrile C₁₋₃ alkyl or amino mono or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl;

each R_i is independently:

- 25 C₁₋₅ alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with oxo,
30 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally

WO 02/096876

PCT/US02/14406

substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or phenyl;

oxo;

- 5 C_{2-4} alkynyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, and optionally independently substituted with one to two oxo groups, hydroxy, C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, or mono- or di(C_{1-3} alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

- 10 each R_2 is independently:

a C_{1-4} alkyl optionally partially or fully halogenated, C_{1-4} alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, methoxycarbonyl, methyl-S(O) $_m$, ethyl-S(O) $_m$, each optionally partially or fully halogenated or phenyl-S(O) $_m$;

15

In yet a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

G is:

- 20 phenyl, pyridinyl, pyridonyl, 2-naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl, indanyl, 5-indolyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein **G** is substituted by one R_3 and further substituted by one or more R_4 or R_5 ;

Ar is 1-naphthyl;

25

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and wherein **X** is attached to the 4-position of **Ar**;

30

Y is:

a bond or

WO 02/096876

PCT/US02/14400

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

Z is:

5 morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl,
pyridinyl, C₁₋₃ acylamino, C₁₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkylsulfonyl or nitrile C₁₋₃ alkyl;

R₁ is:

C₁₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more C atoms are
10 optionally independently replaced by O or N, and wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally
substituted with oxo,;

cyclopropyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl and bicyclopentanyl optionally substituted with
one to three methyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile,

15 hydroxymethyl or phenyl;

R₂ is:

C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, nitrile, nitro,
20 amino,;
and

R_a and **R_b** are each independently hydrogen, C₁₋₅ alkyl, phenyl C₀₋₅ alkyl optionally
substituted on the phenyl by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, imino,
25 nitro or nitrile;

or **R_a** and **R_b** together with the nitrogen atom to which they are attached form a
morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,
pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and isothiazolyl,

30 each optionally substituted by one to two **R_a**;

WO 02/096876

PCT/US02/14406

In yet still a further embodiment of the invention there are provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

5 G is:

phenyl or pyridinyl wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

X is:

10 phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

Y is:

a bond, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-, -NH-CH₂CH₂- or -NH-;

15

Z is:

morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperidin-1-yl, dimethylamino, tetrahydrofuranyl, pyridinyl or di-C₁₋₃ alkylamino;

20 R₁ is:

tert-butyl, sec-butyl, phenyl, or cyclohexanyl;

R₂ and R₃ are each independently hydrogen, a C₁₋₄ alkyl, phenyl, benzyl wherein the

25 phenyl or phenyl portion of the benzyl are optionally substituted by methyl, halogen, hydroxy, carboxy, amino;

or R₃ and R₆ together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl,

30 each optionally substituted by one to two R₆;

and R₄ is C₁₋₄ alkyl, halogen, nitro, nitrile, hydroxy, carboxy or oxo.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

In yet still even a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

5

G is phenyl substituted by **R₃** and one to two **R₁** or **R₂**;

X is phenyl or pyridin-3-yl;

10

R₃ and **R₄** are each independently hydrogen, a C₁₋₃ alkyl, phenyl or benzyl;

or **R₄** and **R₅** together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl, each optionally substituted by one to two **R₆**;

15

and **R₆** is C₁₋₃ alkyl or halogen.

Y is:

a bond, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -CH₂-, -NH-CH₂CH₂- or -NH-;

20

Z is

morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperidin-1-yl or dimethylamino;

25

In still even a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as provided immediately above and wherein:

the attachment of **X** to **Ar** and **Y** is at the following **X** positions: 3-,6-pyridinyl or 1-,4-phenyl, respectively;

30

Y is -CH₂- and

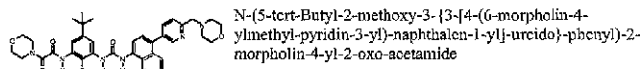
R₆ is methyl or ethyl.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

A preferred compound embraced by the first subgeneric aspect of the formula(I) is:

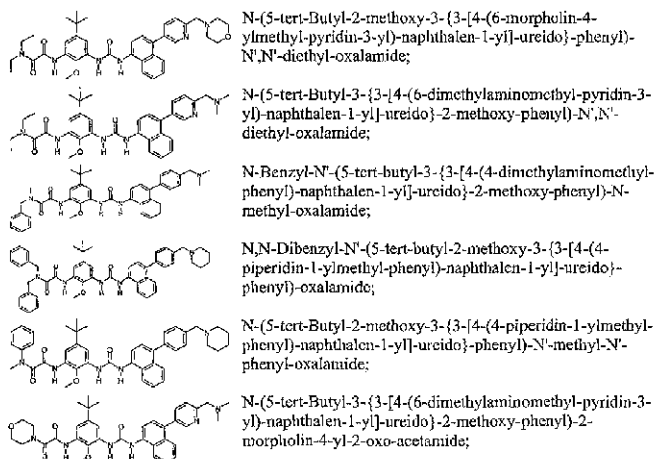
5



10 or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

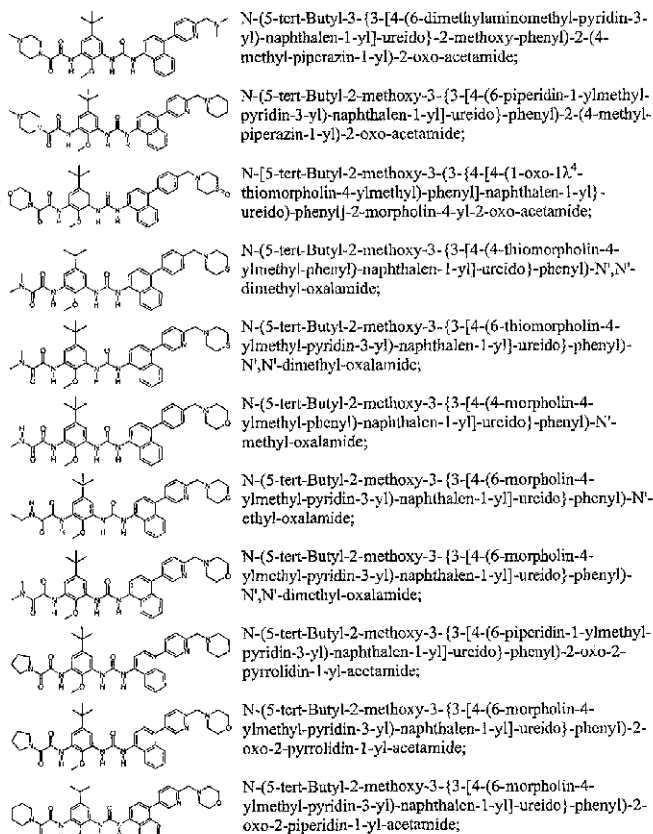
In addition to the abovementioned compound, the following compounds of the formula(I)

15 may be made by the general methods described in the specification:



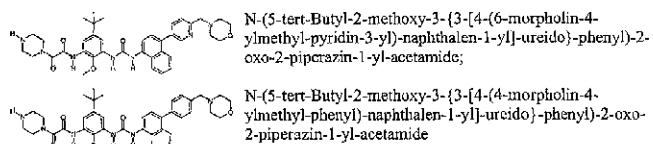
WO 02/096876

PCT/US02/14400



WO 02/096876

PCT/US02/14400

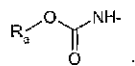


or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

5

In a second subgeneric aspect of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described in the broadest generic aspect above and wherein:

10 **R₃** which is covalently attached to G, is



E is -NH- and

W is O.

15

In yet another embodiment there are provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

Ar is:

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

X is:

WO 02/096876

PCT/US02/14406

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally independently substituted with one to three C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ or halogen;

and

Z is:

10 phenyl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle selected from 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, tetrahydropyrimidinonyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl, tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino, 15 thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl which are optionally substituted with one to three nitrile, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, $CONH_2$ or OH ; or **Z** is optionally substituted by phenyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen, C_{1-3} alkyl or 20 C_{1-3} alkoxy; or **Z** is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C_{1-3} acyl, C_{1-6} alkyl or C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkyl branched or unbranched, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} acylamino, nitrile- C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$, and phenyl- $S(O)_m$, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to 25 two halogen, C_{1-6} alkoxy, hydroxy or mono- or di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino.

R₂ is a C_{1-10} saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one of the C atoms is optionally replaced by O or N and optionally substituted by oxo; or **R₂** is C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, phenyl- C_{0-6} alkyl, heterocycle- C_{0-6} alkyl or heteroaryl- C_{0-6} 30 alkyl wherein the C_{0-6} alkyl portion is optionally substituted by oxo and wherein the heterocycle or heteroaryl moiety is chosen from morpholino, pyridinyl, piperidinyl,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

5 piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl and isothiazolyl, each C₂₋₇ cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl is optionally substituted by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, nitro or nitrile;

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

G is

10 phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

15 Ar is naphthyl;

X is

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

20

Y is:

a bond or

25 a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one or more of the C atoms is optionally replaced by O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with nitrile or oxo;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl, pyrrolidinyl, phenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuran, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholino,

30

WO 02/096876

PCT/US02/14400

thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidinyl each of which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or

Z is amino mono or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl;

5

each R₁ is independently:

C₁₋₅ alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with oxo, dioxolanyl, pyrrolidinyl, furyl or phenyl each optionally substituted with one to three halogen, C₁₋₃ alkyl which is optionally partially or fully halogenated, hydroxy, nitrile and C₁₋₃ alkoxy which is optionally partially or fully halogenated;

10

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl;

15

oxo;

C₂₋₄ alkynyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, and optionally independently substituted with one to two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranyl, C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

20

25

each R₂ is independently:

a C₁₋₄ alkyl optionally partially or fully halogenated, C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, methoxycarbonyl, methyl-S(O)_m, ethyl-S(O)_m, each optionally partially or fully halogenated or phenyl-S(O)_m;

30

or R₂ is mono- or di-C₁₋₃acylamino, amino-S(O)_m, or S(O)_mamino wherein the N atom is mono- or di-substituted by C₁₋₃alkyl or phenyl, nitrile, nitro or amino;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

In yet a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

5 **G** is:
phenyl, pyridinyl, pyridonyl, 2-naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl, indanyl, 5-indolyl, indolyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein **G** is substituted by one **R₃** and further substituted by one or more **R₁** or **R₂**;

10 **Ar** is 1-naphthyl;

X is:
phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and wherein **X** is attached to the 4-position of **Ar**;

15 **Y** is:
a bond or
-CH₂-, -CH₂CH₂-, O-CH₂CH₂-, >C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂-, -N(CH₃)-,
CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂ or -NH-;

20 **Z** is:
morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranlyl, pyridinyl, piperazinyl each optionally substituted by C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or **Z** is C₁₋₆ dialkylamino;

25 **R₁** is:
C₁₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O or N, and wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with oxo, dioxolanyl, pyrrolidinyl, furyl or phenyl optionally substituted by
30 C₁₋₃ alkoxy;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

cyclopropyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl and bicyclopentanyl optionally substituted with one to three methyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxymethyl or phenyl; or 2-tetrahydrofuran-2-yl substituted by methyl;

5 propynyl substituted hydroxy or tetrahydropyran-2-yl; or

R₂ is:

is C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, mono- or di-C₁₋₃acylamino, amino-S(O)_m or S(O)_m amino wherein the N atom is mono- or di-substituted by C₁₋₃alkyl or phenyl, bromo, chloro, fluoro, nitrile, nitro, amino, methylsulfonyl optionally partially or fully halogenated or phenylsulfonyl;

R_a is C₁₋₄ alkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy, mono- or di-C₁₋₃ alkylamino, mono- or di-C₁₋₃ alkylaminocarbonyl; or **R_a** is heterocycle-C₀₋₃ alkyl wherein the heterocycle is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, pyrrolidinyl, 2,5-dioxo-pyrrolidinyl, piperidinyl, 2-oxo-piperidinyl and 3-oxo-morpholinyl, heteroaryl-C₀₋₃ alkyl wherein the C₀₋₃ alkyl portion is optionally substituted by oxo and the heteroaryl is chosen from pyridinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl and oxazolyl or **R_a** is C₃₋₅ cycloalkyl-C₀₋₃ alkyl.

20 In yet still a further embodiment of the invention there are provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

G is:

25 phenyl or pyridinyl, wherein **G** is substituted by one **R₃** and further substituted by one or more **R₁** or **R₂**;

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

30

Y is:

WO 02/096876

PCT/US02/14400

a bond, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $\text{CH}_2(\text{CN})\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $>\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{NH}-$;

Z is:

- 5 morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, piperazinyl each optionally substituted by C_{1-2} alkyl or C_{1-2} alkoxy; or **Z** is C_{1-3} dialkylamino;

R₁ is:

- 10 tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl, phenyl, tetrahydropyran-2-yloxypropynyl, hydroxypropynyl, trihalomethyl, 2,2-dichethylpropionyl or cyclohexanyl;

R₂ is:

- 15 C_{1-4} alkoxy optionally partially or fully halogenated, chloro, nitro, amino, nitrile, methylsulfonylamino, diacetylamino, phenylsulfonylamino, *N,N*-di(methylsulfonyl)amino, methylsulfonyl or trihalomethylsulfonyl;

- R_a** is C_{1-4} alkyl optionally substituted by C_{1-3} alkoxy, mono- or di- C_{1-3} alkylamino, mono- or di- C_{1-3} alkylaminocarbonyl; or **R_a** is heterocycle- C_{0-2} alkyl wherein the heterocycle is
20 chosen from morpholinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, 2,5-dioxo-pyrrolidinyl, piperidinyl, 2-oxo-piperidinyl and 3-oxo-morpholinyl, heteroaryl- C_{0-2} alkyl wherein the heteroaryl is chosen from piperidinyl and oxazolyl or **R_a** is C_{3-6} cycloalkyl C_{0-2} alkyl;

- 25 In yet still even a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as described immediately above and wherein:

G is phenyl substituted by **R₃** and one to two **R₁** or **R₂**;

30

X is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

R_1 is C_{1-4} alkyl optionally substituted by C_{1-3} alkoxy, mono- or di- C_{1-3} alkylamino, mono- or di- C_{1-3} alkylaminocarbonyl; or R_1 is heterocyclic C_{3-6} alkyl wherein the heterocycle is chosen from morpholin-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, pyrrolidin-1 or 2-yl, 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl, piperidin-2-yl, 2-oxo-piperidin-3-yl and 3-oxo-morpholin-4-yl, heteroaryl C_{6-2} alkyl wherein the heteroaryl is chosen from piperidin-3 or 4-yl and oxazol-5-yl or R_1 is cyclopropylmethyl;

Y is:

$-O-$, $-CH_2-$ or $>C(O)-$;

Z is

morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperazin-1-yl each optionally substituted by C_{1-2} alkyl; or Z is C_{1-2} dialkylamino.

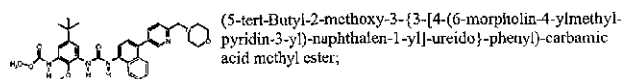
In still even a further embodiment of the invention there is provided compounds of the formula(I) as provided immediately above and wherein:

the attachment of X to Ar and Y is at the following X positions: 3,6 pyridinyl, 1,4 phenyl, 2,5 pyrimidinyl and 2,5 pyrazinyl, respectively;

Y is $-CH_2-$ or $>C(O)-$.

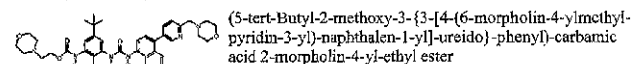
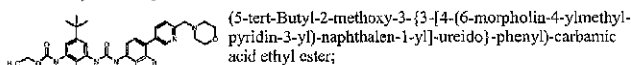
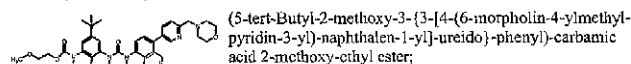
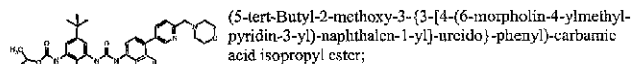
Table II shows representative compounds embraced by the second subgeneric aspect of the formula(I);

TABLE II



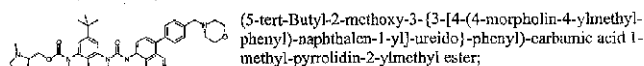
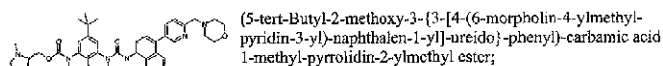
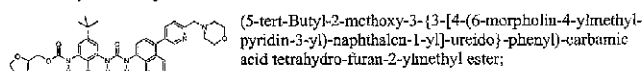
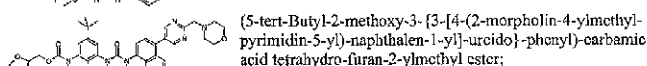
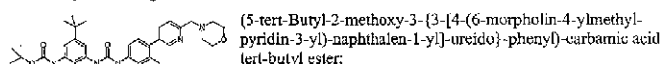
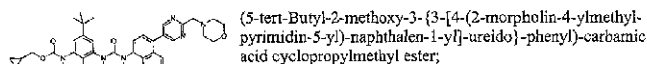
WO 02/096876

PCT/US02/14400



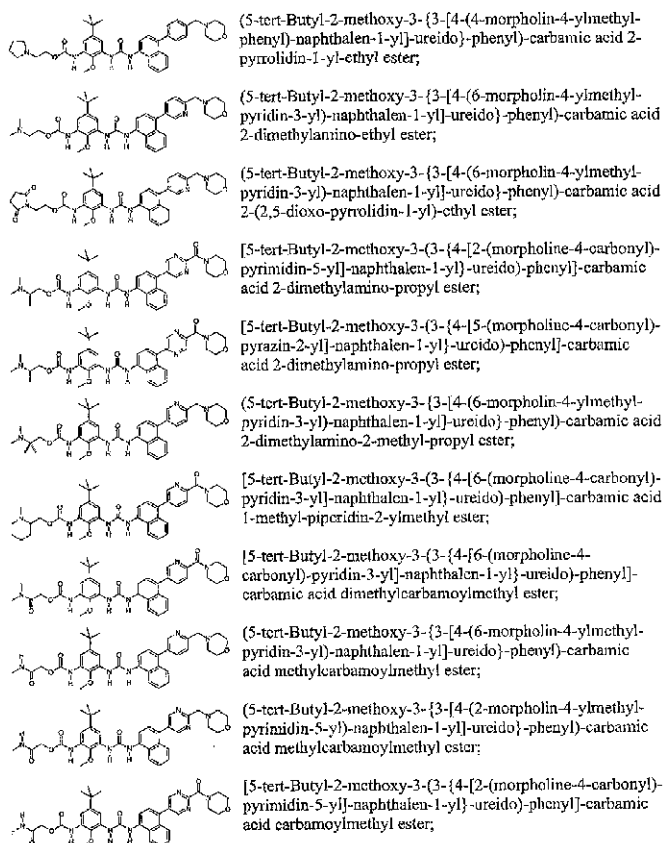
or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In addition to the abovementioned compounds, the following compounds of the formula(1) may be made by the general methods described in the specification:



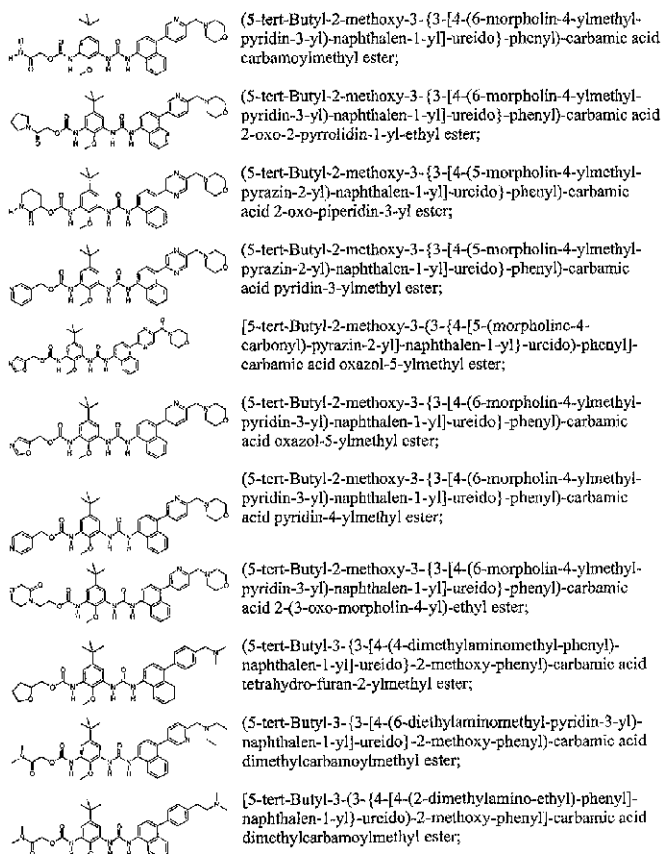
WO 02/096876

PCT/US02/14400



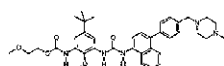
WO 02/096876

PCT/US02/14400

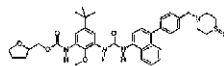


WO 02/096876

PCT/US02/14400



[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-ureido)-phenyl]-carbamic acid 2-methoxy-ethyl ester;



[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(1-oxo-114-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenyl]-naphthalen-1-yl}-ureido)-phenyl]-carbamic acid tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester;

or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

From the above-listed compounds, the following are preferred:

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester;

[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-[6-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid dimethylcarbamoylmethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid methylcarbamoylmethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid 2-oxo-piperidin-3-yl ester;

[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyrazin-2-yl]-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid oxazol-5-ylmethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-phenyl]-carbamic acid oxazol-5-ylmethyl ester

5

or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

- 10 In all the compounds disclosed above, in the event the nomenclature is in conflict with the structure, it shall be understood that the compound is defined by the structure.

Any compounds of this invention containing one or more asymmetric carbon atoms may occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures

WO 02/096876

PCT/US02/14400

and individual diastereomers. All such isomeric forms of these compounds are expressly included in the present invention. Each stereogenic carbon may be in the R or S configuration, or a combination of configurations.

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

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

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

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

The term "heterocycle" refers to a stable nonaromatic 4-8 membered (but preferably, 5 or
30 6 membered) monocyclic or nonaromatic 8-11 membered bicyclic heterocycle radical which may be either saturated or unsaturated. Each heterocycle consists of carbon atoms

WO 02/096876

PCT/US02/14400

and one or more, preferably from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. The heterocycle may be attached by any atom of the cycle, which results in the creation of a stable structure. Unless otherwise stated, heterocycles include but are not limited to, for example oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazoliny, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiazolidiny, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl, dithianyl, malcimidyl or 2-oxa- or 2-thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl and benzo or pyridino fused derivatives thereof.

The term "heteroaryl" shall be understood to mean an aromatic 3-8 membered monocyclic or 8-14 membered bicyclic ring containing 1-4 heteroatoms such as N, O and S. Unless otherwise stated, such heteroaryls include: pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinonyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinonyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothieryl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzoxazolonyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, phthalimidyl, and the mono or multiply saturated and benzo or pyridino fused derivatives thereof.

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

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

All of the above-defined terms, where chemically possible, shall be understood to be optionally halogenated with one or more halogen atoms as defined below.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

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

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

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

10

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

15

The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I). A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any pharmaceutically acceptable salt or ester of a compound of this invention, or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a
20 compound of this invention, a pharmacologically active metabolite or pharmacologically active residue thereof. A pharmacologically active metabolite shall be understood to mean any compound of the invention capable of being metabolized enzymatically or chemically. This includes, for example, hydroxylated or oxidized derivative compounds of the formula(I).

25

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, malic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfuric
30 and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves

WO 02/096876

PCT/US02/14400

pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄

5 alkyl)₄⁺ salts.

In addition, the compounds of this invention include prodrugs of compounds of the formula (I). Prodrugs include those compounds that, upon simple chemical transformation, are modified to produce compounds of the invention. Simple chemical transformations include hydrolysis, oxidation and reduction. Specifically, when a
10 prodrug of this invention is administered to a patient, the prodrug may be transformed into a compound of the invention, thereby imparting the desired pharmacological effect.

15

METHODS OF USE

In accordance with the invention, there are provided methods of using the compounds of the formula (I). The compounds of the invention effectively block inflammatory cytokine
20 production from cells. The inhibition of cytokine production is an attractive means for preventing and treating a variety of cytokine mediated diseases or conditions associated with excess cytokine production, e.g., diseases and pathological conditions involving inflammation. Thus, the compounds of the invention are useful for the treatment of such
25 conditions. These encompass diseases including, but not limited to, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, traumatic arthritis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, reperfusion injury, sepsis, bone resorption diseases including osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure,
30 Alzheimer's disease, atherosclerosis, toxic shock syndrome, asthma, contact dermatitis, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and insulin-dependent diabetes mellitus.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

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

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

20 For therapeutic use, the compounds of the invention may be administered in any conventional dosage form in any conventional manner. Routes of administration include, but are not limited to, intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intrasynovially, by infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by inhalation. The preferred
25 modes of administration are oral and intravenous.

The compounds of this invention may be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the inhibitors, facilitate administration of pharmaceutical compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or
30 dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such combination therapies utilize lower

WO 02/096876

PCT/US02/14406

dosages of the conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies. Compounds of the invention may be physically combined with the conventional therapeutics or other adjuvants into a single pharmaceutical composition. Advantageously, the compounds may then be administered together in a single dosage form. In some embodiments, the pharmaceutical compositions comprising such combinations of compounds contain at least about 5%, but more preferably at least about 20%, of a compound of formula (I) (w/w) or a combination thereof. The optimum percentage (w/w) of a compound of the invention may vary and is within the purview of those skilled in the art. Alternatively, the compounds may be administered separately (either serially or in parallel). Separate dosing allows for greater flexibility in the dosing regime.

As mentioned above, dosage forms of the compounds of this invention include pharmaceutically acceptable carriers and adjuvants known to those of ordinary skill in the art. These carriers and adjuvants include, for example, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, buffer substances, water, salts or electrolytes and cellulose-based substances. Preferred dosage forms include, tablet, capsule, caplet, liquid, solution, suspension, emulsion, lozenges, syrup, reconstitutable powder, granule, suppository and transdermal patch. Methods for preparing such dosage forms are known (see, for example, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Dosage levels and requirements are well-recognized in the art and may be selected by those of ordinary skill in the art from available methods and techniques suitable for a particular patient. In some embodiments, dosage levels range from about 1-1000 mg/dose for a 70 kg patient. Although one dose per day may be sufficient, up to 5 doses per day may be given. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

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

- 5 The examples which follow are illustrative and, as recognized by one skilled in the art, particular reagents or conditions could be modified as needed for individual compounds without undue experimentation. Starting materials used in the scheme below are either commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

10

GENERAL SYNTHETIC METHODS

- The invention additionally provides for methods of making the compounds of the formula (I). The compounds of the invention may be prepared by the general methods and
15 examples presented below, and methods known to those of ordinary skill in the art. Further reference in this regard may be made to US patent nos. 6,319,921 and 6,358,945, US application nos. 09/714,539, 09/611,109, 09/698,442, 09/834,797 and 09/902,085, and US provisional application no. 60/283,642. Each of the aforementioned are incorporated herein by reference in their entirety.
- 20 In all schemes "G" in the formulas shown below shall have the meaning of "G" in the formula (I) of the invention described hereinabove.

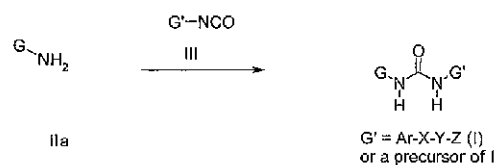
The compounds of the invention may be prepared by Method A, B, C or D as illustrated in Scheme I, preferably Method C.

- 25 Scheme I

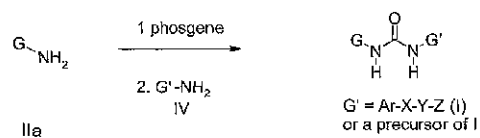
WO 02/096876

PCT/US02/14400

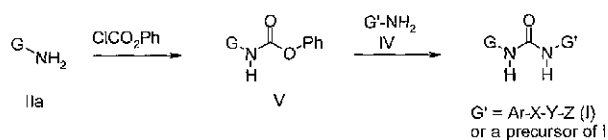
Method A



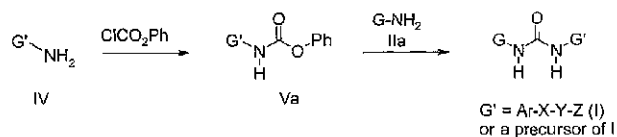
Method B



Method C



Method D



In Method A, a mixture of an arylamine of formula IIa and an arylisocyanate of formula III is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 45°C,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

preferably at 25°C, for 2-24 h, and the volatiles are removed. Purification of the residue by recrystallization from an appropriate solvent such as ethyl acetate/hexanes, ethyl acetate/MeOH, THF/petroleum ether, EtOH/water or by silica gel chromatography, using for example, hexanes and ethyl acetate as eluents, provides the product of formula I (E = NH) or precursors thereof.

In Method B, an arylamine of formula IIa is dissolved in a halogenated solvent, such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. The mixture is diluted with aqueous alkali, such as sodium bicarbonate or potassium carbonate, cooled in an ice bath and phosgene is added. The mixture is vigorously stirred for 5 - 30 min, with 10 min being preferable. The organic layer is dried, with agents such as MgSO₄ or Na₂SO₄, and the volatiles removed to provide the corresponding isocyanate. The isocyanate and arylamine IV are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 45°C, preferably at 25°C, for 2 - 24 h, and the volatiles are removed. Purification of the residue by recrystallization or by silica gel chromatography, as above, provides the product of formula I (E = NH) or precursors thereof.

The required isocyanate may also be prepared from the carboxylic acid G-CO₂H by reaction with a chloroformate, such as ethyl chloroformate, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, in a suitable solvent, such as THF at about 0 °C. The resulting mixed anhydride is treated with an aqueous solution of sodium azide. Heating a solution of the resulting acyl azide in a suitable solvent, such as toluene, at about reflux, results in a Curtius rearrangement, providing the isocyanate G-N=C=O *in situ*.

In Method C, an arylamine of formula IIa is dissolved in a suitable solvent such as a halogenated solvent which includes methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene chloride. A suitable base such as triethylamine may be added, followed by an alkyl or aryl chloroformate, such as *t*-butyl chloroformate or phenyl chloroformate (shown). The mixture is stirred at between 0 - 85°C, preferably at reflux temperature, for 2 - 24 h, and the volatiles are removed providing carbamate V.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

The carbamate and arylamine IV are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 110 °C, preferably at reflux temperature, for 2 - 24 h, and the volatiles are removed. Purification of the residue as above provides the product of formula I (E = NH) or precursors thereof. This process can also be performed in the reverse sense as illustrated by Method D.

In Method D an arylamine of formula IV is dissolved in a suitable solvent such as a THF. A suitable alkyl or aryl chloroformate, such as *t*-butyl chloroformate or phenyl chloroformate (shown), is added. The mixture is stirred at between 0 - 85 °C, preferably at 0° C, for 2 - 24 h, at which time the reaction is quenched with aqueous, saturated sodium bicarbonate. Extractions with a suitable solvent, such as ethyl acetate, provide carbamate Va upon concentration. The carbamate and arylamine IIa are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The preferred solvent is THF. The mixture is stirred at between 0 - 110° C, preferably at 0° C, for 2 - 48 h, in a sealed tube. PS-trisamine and PS-isocyanate resins are added, and the reaction mixture was shaken for 3 days. Filtration and concentration provides the product of formula I (E = NH) or precursors thereof.

By using the appropriate starting material (G-EH), the above methods may also be used to prepare compounds of formula I with E = O or S.

Arylamine intermediates of formula IIa are either commercially available or can be made by methods known to those skilled in the art. Some of these methods are illustrated in the Synthetic Examples section.

Methods by which some intermediates III and IV, G' = Ar-X-Y-Z (Scheme I) may be prepared are described below, and also illustrated in the Synthetic Examples section. In Method E (Scheme II), a bromoarylamine VI, which may be commercially available or easily prepared by one skilled in the art, is reacted with a cycloalkenone VII in the presence of a transition metal catalyst, for example a palladium(II) catalyst such as

WO 02/096876

PCT/US02/14400

bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in the presence of a
bis(triphenylphosphine) chelator, such as 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (DPPF),
1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane
(DPPP), preferably DPPP, and a base, preferably sodium bicarbonate, in a suitable
5 solvent, preferably DMF at a temperature of about 150 °C to provide VIII. VIII may then
be used (as IV) in Method B (Scheme I), or converted to isocyanate IX by reaction with
phosgene or a phosgene equivalent in the presence of a base, such as sodium bicarbonate
in a suitable solvent such as dichloromethane, at a temperature of about 0 °C, and used
(as III) in Method A. The resulting product X may be modified further by methods
10 known by one skilled in the art to obtain the desired compound of formula I.

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

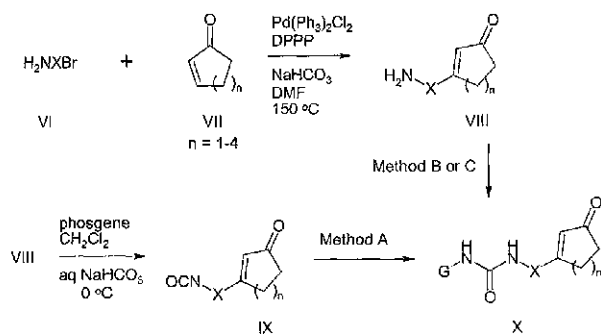
20

Scheme II

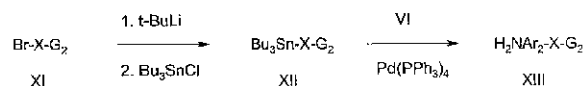
WO 02/096876

PCT/US02/14406

Method E



Method F



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

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

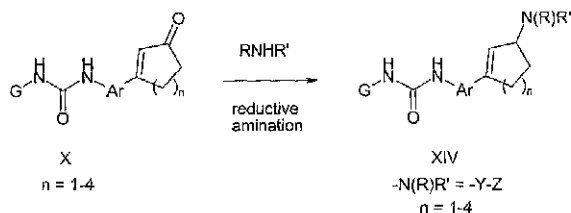
WO 02/096876

PCT/US02/14400

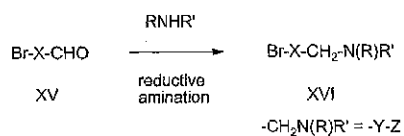
Method F illustrates a procedure for obtaining a methylene group for Y and a primary or secondary amine for Z. An X group bearing an aldehyde and a halogen, preferably bromine (XV), may be reacted with a primary or secondary amine under reductive amination conditions as described in Method G to provide XVI. This intermediate may then be used as described for XI in Method F.

Scheme III

Method G



Method H



10

The synthesis of additional intermediates corresponding to IV and V may be accomplished by methods similar to those described in the literature or known to those skilled in the art. Some of these methods are exemplified in the synthetic examples below.

15

WO 02/096876

PCT/US02/14406

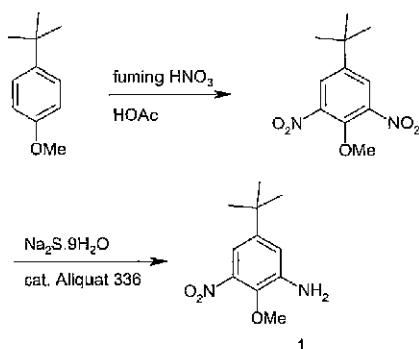
SYNTHETIC EXAMPLES

Intermediates IIa (G-NH₂, Scheme 1) may be commercially available or prepared by methods known to those skilled in the art. Examples 1-3 provide representative

5 procedures by which these intermediates may be synthesized.

EXAMPLE 1

10 **5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-nitroaniline:**



15 Fuming nitric acid (150 mL) was placed in a round bottom flask. A solution of 4-*tert*-butylanisole (16.4 g, 0.1 mol) in acetic acid (15 mL) was placed in an addition funnel and added dropwise to the flask. The flask was intermittently immersed in a water bath to maintain the temperature below 40°C throughout the addition. Once the addition was complete, the reaction mixture was heated to 80°C, and maintained at that temperature for

20 2 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, and then poured onto an

WO 02/096876

PCT/US02/14406

ice/water mixture. A white solid soon formed, and the mixture was stirred for 30 min. The solid was isolated by vacuum filtration, and the filter cake was washed with water. The solid was dried on the filter. Recrystallization from hot 2-propanol provided 5-*tert*-butyl-2-methoxy-1,3-dinitrobenzene as white crystals (18.9 g, 75%).

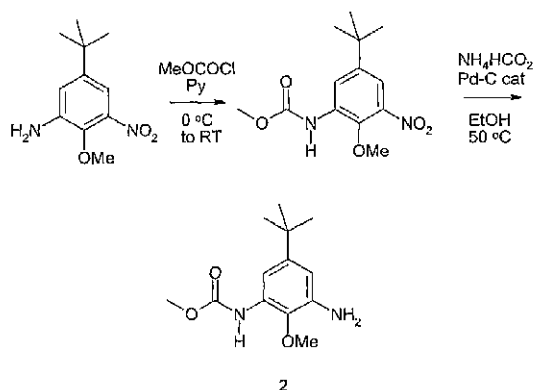
5 To a suspension of 5-*tert*-butyl-2-methoxy-1,3-dinitrobenzene (10.2 g, 0.04 mol) in EtOAc (150 mL) was added in a single portion a solution of sodium sulfide nonahydrate (19.2 g, 0.08 mol) in water (200 mL). Aliquat® 336 (0.8 g, 5 mole %) was added in a single portion, and the two-phase mixture was brought to a reflux. All solids dissolved,
10 and the mixture became red/brown. After about 3 h, TLC (3:1 hexanes:EtOAc) revealed almost complete loss of starting material. The mixture was filtered warm through a pad of diatomaceous earth to remove insolubles, and the filter cake was washed with fresh EtOAc. The clarified two-phase mixture was separated, and the organic layer was washed with sodium carbonate solution, followed by water and then saturated sodium chloride
15 solution. After drying over magnesium sulfate, the solution was concentrated under reduced pressure to a thick, dark oil. This oil was extracted three times with refluxing hexanes, leaving behind a dark residue. The orange extract deposited some more dark oil, from which the warm supernatant was decanted. The resulting orange solution was heated back to reflux, and treated with both activated charcoal and diatomaceous earth.
20 The solution was filtered hot, and the filter cake washed with hot hexanes. Re-heating the orange filtrate resulted in a clear solution. Quickly cooling the solution in an ice/acetone bath and scratching the flask with a glass rod resulted in the deposition of an orange/yellow precipitate. The suspension was allowed to cool for 1 h, and then filtered. The filter cake was washed with a small portion of cold hexanes, and then dried on the
25 filter, providing the title compound as a yellow/orange powder (2.6 g, 30%).

EXAMPLE 2

30 5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-methylcarbamoylaniline:

WO 02/096876

PCT/US02/14400



5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-nitroaniline (Example 1) (300 mg, 1.32 mmol) was dissolved in 1.0 mL anhydrous pyridine and cooled to 0 °C under inert atmosphere. Methyl chloroformate (97 μ L, 1.26 mmol) was then added in one portion via syringe. The mixture was left to stir and slowly warm to room temperature overnight, then quenched with water (5 mL). The product was extracted with ether (3 \times 5 mL) and dried over Na₂SO₄. The crude solution was filtered and the volatiles removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on SiO₂ using 10-30 % EtOAc in hexanes as eluent afforded 225 mg of the desired nitro-carbamate (0.80 mmol, 63 % yield).

The above nitro-carbamate (225 mg, 0.80 mmol) dissolved in 5 mL EtOH was added to a solution of 10 % palladium on carbon (225 mg) in 2 mL EtOH. Ammonium formate (301 mg, 4.8 mmol) was added and the mixture was heated to 50 °C for 1 h. The mixture was then cooled, filtered through a pad of diatomaceous earth, and the solvent removed *in vacuo* providing 200 mg (0.79 mmol, 99 % yield) of the title compound.

WO 02/096876

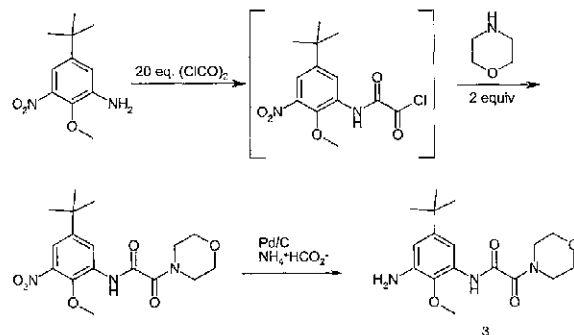
PCT/US02/14406

The same general procedure outlined above may be used to prepare other desired alkyl or aryl carbamoyl anilines by substituting the appropriate alkyl or aryl chloroformate for methyl chloroformate.

5

EXAMPLE 3

N-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-methoxyphenyl)-2-morpholin-4-yl-2-oxo-acetamide:



10 Under a nitrogen purge, 5-*tert*-butyl-2-methoxy-3-nitroaniline (0.22 g, 0.001 mol) dissolved in 10 mL THF was added dropwise from an addition funnel into a solution of oxalyl chloride (1.7 mL, 0.02 mol) in 10 mL THF. The mild exotherm was controlled by slow addition rate. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred 16 h at ambient temperature.

15

The THF and excess oxalyl chloride were removed under reduced pressure. Toluene was added to the residue and removed under reduced pressure two times to remove remaining traces of oxalyl chloride.

WO 02/096876

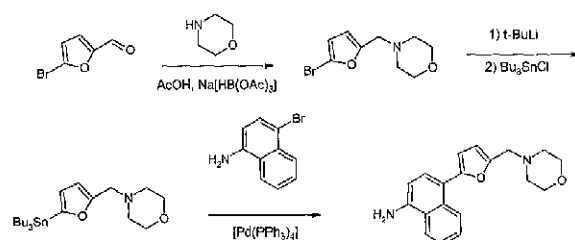
PCT/US02/14406

- The resulting oil was dissolved in 15 mL THF under a nitrogen purge. A solution of morpholine (0.17 mL, 0.002 mol) in 15 mL THF was added dropwise from an addition funnel, causing an exotherm and a precipitate of morpholine hydrochloride. After the addition was complete, the suspension was allowed to stir 16 h at ambient temperature.
- 5 The mixture was then briefly brought to reflux. The suspension was cooled to ambient, and solids removed by filtration. The solid was washed with fresh THF, and then the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water and ether. The aqueous layer was washed twice with fresh ether, and the combined ether layers were washed with water and then with saturated NaCl solution. After drying over MgSO₄,
- 10 solvent was removed to obtain the crude product as an oil. This material was purified by use of medium pressure chromatography on silica gel, eluting with a gradient of ethyl acetate in hexanes to provide N-(5-*tert*-butyl-2-methoxy-3-nitro-phenyl)-2-morpholin-4-yl-2-oxo-acetamide.
- 15 The above intermediate (0.18 g, 0.0005 mole) was dissolved in 15 mL CH₃CN under a nitrogen purge. In a single portion, ammonium formate (0.25 g, 0.004 mole) was added, followed by 10% palladium on carbon (0.05 g, 10 mole %). The resulting suspension was heated to reflux for two h. An aliquot indicated complete conversion of starting material. The reaction mixture was filtered hot through a pad of diatomaceous earth. The filter
- 20 cake was washed twice with hot CH₃CN. Solvent was removed under reduced pressure to obtain an amber oil. This was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was washed twice with fresh EtOAc, and the combined organic layer was washed first with water and then with saturated sodium chloride solution. After drying over MgSO₄, solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by
- 25 medium pressure chromatography on silica gel eluting with a gradient of 5 EtOAc:95 hexanes going to 30 EtOAc:70 hexanes) providing the title compound as a semi-solid.
- The same general procedure outlined above may be used to prepare other desired oxo-acetamide intermediates by substituting the appropriate amine for morpholine. As would
- 30 be known by one skilled in the art, one may use a suitable tertiary amine base such as triethylamine in place of excess amine being coupled.

WO 02/096876

PCT/US02/14406

EXAMPLE 4

1-Amino-4-[5-(morpholin-4-ylmethyl)furyl]naphthalen-1-yl} urea:

5

4

To a mixture of 5-bromo-2-furaldehyde (1.76 g) and morpholine (1.00 mL) in 40 mL anhydrous THF at room temperature was added acetic acid (0.60 mL) followed by sodium triacetoxyborohydride (3.28 g). The mixture was stirred at room temperature for 3 h and then poured into a saturated solution of sodium bicarbonate (100 mL). After stirring vigorously for 5 min the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.09 g (8.49 mmol, 84% yield) of 4-(5-bromo-2-furylmethyl)morpholine.

The above intermediate (0.678 g, 2.76 mmol) was dissolved in 10 mL anhydrous THF under inert gas atmosphere and the solution was cooled to at -78°C. *t*-Butyllithium (4.0 mL of a 1.7 M solution in pentane) was added dropwise and the solution was stirred at -78°C for 30 min. Tributyltinchloride (0.60 mL, 0.72 g, 2.2 mmol) was added and the solution was stirred for another 30 min at -78°C. pH7 Buffer (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ sat.) was added (10 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers

WO 02/096876

PCT/US02/14406

were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.526 g (1.15 mmol, 42% yield) of the tributylstannane intermediate.

- 5 The above intermediate (0.399 g, 0.874 mmol) and 1-amino-4-bromonaphthalene (0.200 g, 0.901 mmol) were dissolved in 10 mL anhydrous 1,4-dioxane in a scalable tube under inert gas atmosphere. The solution was degassed and purged with nitrogen (2x). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.057g, 0.049 mmol) was added and the solution was degassed and purged with nitrogen again (2x). The tube was sealed and
- 10 heated to 100°C for 24 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous potassium carbonate solution (10 mL) was added and the mixture was stirred for 1h at room temperature. The mixture was filtered over diatomaceous earth and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and
- 15 evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.314 g of a yellow oil, which contained the title compound along with tributyltin bromide. This mixture is suitable for use in Methods A-D without further purification.

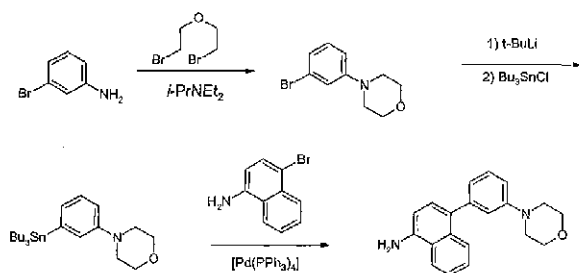
20

EXAMPLE 5

1-Amino-4-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]naphthalene:

WO 02/096876

PCT/US02/14400



- 3-Bromoaniline (3.0 mL, 4.7 g, 28 mmol), 2-bromoethylether (4.2 mL, 7.7 g, 33 mmol) and diisopropylethylamine (15 mL, 11 g, 86 mmol) were dissolved in anhydrous DMF (20 mL) under inert gas atmosphere and heated to 100°C for 6 h. After cooling to room temperature the mixture was poured into water (300 mL) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.9 g (12 mmol, 43% yield) of 4-(3-bromophenyl)morpholine.
- 4-(3-Bromophenyl)morpholine (1.73 g, 7.13 mmol) was dissolved in anhydrous THF (30 mL) and cooled to -78°C. *t*-Butyllithium (10.0 mL of a 1.7 M solution in pentane) was added dropwise and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Tributyltinchloride (1.90 mL, 2.28 g, 7.00 mmol) was added and the solution was stirred for another 45 min at -78 °C. pH 7 Buffer (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ sat.) was added (10 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 2.28 g (5.36 mmol, 77% yield) of the tributylstannane intermediate.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

The above intermediate (1.49 g, 3.51 mmol) and 1-amino-4-bromonaphthalene (0.69 g, 3.11 mmol) were dissolved in 20 mL anhydrous 1,4-dioxane in a sealable tube under inert gas atmosphere. The solution was degassed and purged with nitrogen (2x).

5 Tetraakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.21 g, 0.18 mmol) was added and the solution was degassed and purged with nitrogen again (2x). The tube was sealed and heated to 100 °C for 17 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with EtOAc, saturated aqueous potassium carbonate solution (10 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was filtered over
10 diatomaceous earth and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by flash chromatography afforded 0.363 g (1.19 mmol, 38%) of title compound.

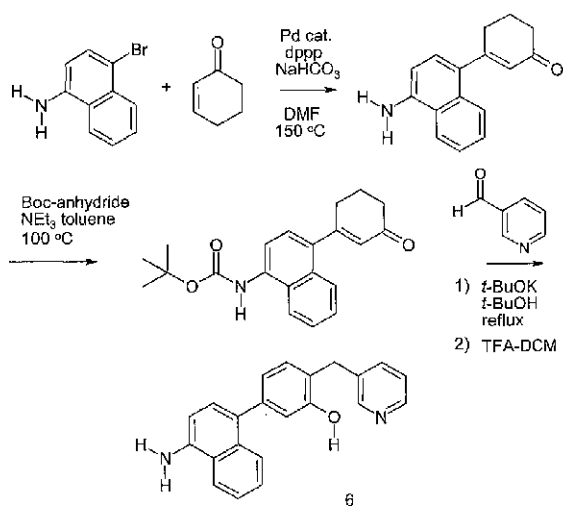
15

EXAMPLE 6

5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)-2-pyridin-3-ylmethylphenol:

WO 02/096876

PCT/US02/14400



To a tube containing a solution of 2.0 g of 1-amino-4-bromonaphthalene (9.0 mmol, 1 equiv.) in 70 mL DMF were added 1.75 mL of 2-cyclohexen-1-one (18.0 mmol, 2.0 equiv.), 2.3 g of sodium bicarbonate (27.0 mmol, 3.0 equiv.) and 186 mg of 1,3-bis-(diphenylphosphino)propane (dppp, 0.45 mmol, 0.05 equiv.). A stream of dry nitrogen gas was bubbled through the mixture for 15 min, then 316 mg of bis-(triphenylphosphino)palladium(II) chloride (0.45 mmol, 0.05 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was heated at 150 °C for 8 h, then cooled to ambient temperature, diluted with EtOAc (150 mL) and filtered through diatomaceous earth. The mixture was washed with water, then brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude oil was purified by column chromatography on SiO₂ using 10 to 50% EtOAc in hexane mixtures as eluents to give 2.0 g of a thick liquid

WO 02/096876

PCT/US02/14400

consisting of 3-(4-aminonaphthalen-1-yl)cyclohex-2-enone and DMF (molar ratio 1:2 respectively, 5.22 mmol of naphthylamine, 58% of theoretical yield).

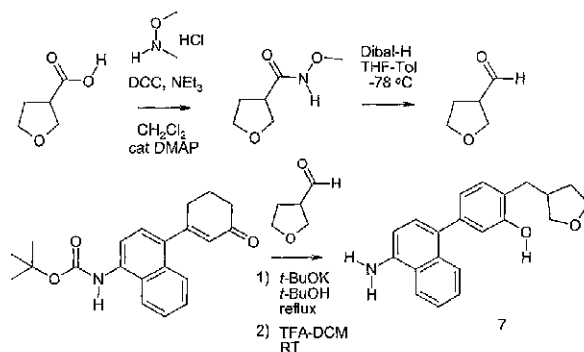
To a solution of 4.0 g of 3-(4-aminonaphthalen-1-yl)cyclohex-2-enone : DMF (1: 2, 10.4 mmol, 1 equiv.) in 50 mL toluene was added 2.72 g of di-*tert*-butyl dicarbonate (12.5 mmol, 1.2 equiv.) and 1.5 mL triethylamine (10.4 mmol, 1 equiv.). The mixture was heated to 100 °C overnight, then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was washed with 0.1% aqueous HCl (2 X 50 mL), water, brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The crude product precipitated and was washed with 10% EtOAc in hexane to afford, after filtration, 2.5 g of desired *tert*-butyl carbamate (7.4 mmol, 71% of theoretical yield).

To a solution of 186 mg of the above *tert*-butyl carbamate (0.55 mmol, 1 equiv.) in 1.6 mL anhydrous *tert*-butanol was added 52 µL of pyridine-3-carboxaldehyde (0.55 mmol, 1 equiv.) and 1.65 mL potassium *tert*-butoxide solution (1.0 M, 1.32 mmol, 3 equiv.). The mixture was heated to reflux overnight, then cooled. MeOH (5 mL) and HCl solution in dioxane (4.0 M) were added until pH ~ 1, the reaction was then stirred for 1.5 h at ambient temperature. The mixture was then quenched with saturated NaHCO₃ aqueous solution and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The aqueous layer was treated with 4 N NaOH aqueous solution until pH ~12 and extracted 2 more times. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to afford a mixture of crude products, including naphthylamine still protected as the carbamate. The residue was therefore taken up in dichloromethane (3 mL), treated with 2 mL TFA and left stirring over a weekend at ambient temperature. The mixture was quenched and neutralized with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried (MgSO₄) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on SiO₂ using 50 to 100% EtOAc in hexane eluent mixtures giving 35 mg (0.11 mmol, 20% of theoretical yield) title compound.

EXAMPLE 7

WO 02/096876

PCT/US02/14406

5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)phenol:

- 5 To a solution of 3.16 g of tetrahydro-3-furoic acid (27 mmol, 1 equiv.) in 25 mL anhydrous dichloromethane was added 7.85 g of dicyclohexylcarbodiimide (38 mmol, 1.4 equiv.) and 4.54 mL triethylamine (32.6 mmol, 1.2 equiv.). N-methylmethanolamine hydrochloride was then added, followed by 60 mg of DMAP (4-dimethylamino)pyridine. An exothermic reaction ensued and a further 25 mL of
- 10 dichloromethane were added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight, then filtered through diatomaceous earth and concentrated. The residue was treated with ether and the white solid filtered off and removed. The solvent was removed from the mother liquor and the residue purified by column chromatography on SiO₂ using 15-25% EtOAc in hexanes as eluent mixtures to provide the desired amide as a colorless oil (55% of theoretical yield) that still contained 10% of dicyclohexyl urea. This was used without
- 15 further purification in the next reaction.

- To a solution of 1.0 g of the above amide (6.28 mmol, 1 equiv.) in 60 mL anhydrous THF at -78 °C was added 12.6 mL of 1.0 M DIBAL-H solution in toluene dropwise *via*
- 20 syringe (12.6 mmol, 2.0 equiv.). After stirring 30 min at -78 °C the reaction mixture was

WO 02/096876

PCT/US02/14406

- quenched with 50 mL MeOH and 50 mL water. The reaction mixture was transferred to a separatory funnel and 250 mL ether were added. 1 N HCl aqueous solution was added until all the solids had dissolved. The layers were separated and the aqueous portion was extracted further with 2 x 100 mL ether. The combined organics were washed with
- 5 saturated aqueous NaHCO₃ solution, then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by chromatography on silica gel using 0-5% MeOH in dichloromethane as eluent mixtures. The desired 3-tetrahydrofuroic aldehyde was obtained as a very volatile, impure colorless oil (200 mg).
- 10 To a solution of 200 mg of *tert*-butyl naphthyl carbamate (Example 6) (0.59 mmol, 1 equiv.) in 1.6 mL anhydrous *tert*-butanol was added 200 mg of 3-tetrahydrofuroic aldehyde from above (excess) and 1.78 mL potassium *tert*-butoxide solution in *tert*-butanol (1.0 M, 1.78 mmol, 3 equiv.). The mixture was heated to 40 °C overnight, then cooled and quenched with NH₄Cl saturated aqueous solution. The product was extracted
- 15 with a dichloromethane/MeOH mixture (3 x 100 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. ¹H NMR analysis revealed that only 10% of the enone was consumed. The residue (300 mg) was dissolved in 4.0 mL dichloromethane and treated with 4 mL of a 1 : 1 mixture dichloromethane : TFA. The mixture was stirred for 1.5 h, then neutralized with saturated NaHCO₃ aqueous solution,
- 20 basified with 4 N NaOH solution and extracted with dichloromethane / MeOH (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using 10 to 50% EtOAc in hexane eluent mixtures to give the title compound (35 mg 0.11 mmol, 19% of theoretical yield).

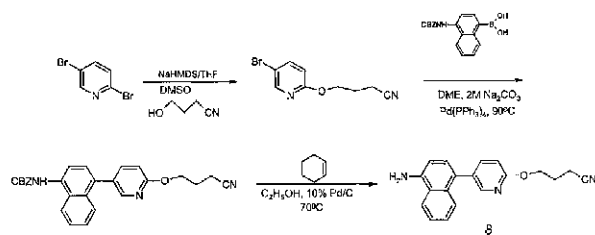
25

EXAMPLE 8

4-[5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)pyridin-2-yloxy]butyronitrile:

WO 02/096876

PCT/US02/14400



To 2,5-dibromopyridine (500 mg, 2.1 mmol) and 3-cyano-1-propanol (270 mg, 3.1 mmol) in DMSO (2 mL) was added 1M sodium hexamethyldisilazide (2.1 mL, 2.1 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. EtOAc was added to the reaction and the mixture was washed with water (2 x 10 mL). The EtOAc fraction was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated on a rotary evaporator. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel using 40%EtOAc/hexanes to give 200 mg of 5-bromo-2-cyanopropoxyxypyridine as a pale yellow solid (39.3%).

To the above intermediate (100 mg, 0.4 mmol) and CBZ-protected naphthylboronic acid (prepared as described for the Boc-analog Example 12) (200 mg, 0.62 mmol) in DME (4 mL) was added 2M sodium carbonate solution (2 mL). The solution was purged with nitrogen for 10 min and to this was added palladium tetrakis(triphenylphosphine) (20 mg). The reaction was heated at 90°C for 48 h and then cooled to room temperature. EtOAc was added to the reaction and the mixture was washed with water (2 x 10 mL). The EtOAc fraction was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel eluting with 40%EtOAc/hexanes to give 70 mg of the desired coupled intermediate (39%).

To the above coupled intermediate (70 mg, 0.16 mmol) in EtOH (5 mL) was added cyclohexene (263 mg, 3.2 mmol) and 10%Pd/C (20 mg). The reaction was heated under nitrogen overnight and cooled to room temperature. The reaction was filtered over

WO 02/096876

PCT/US02/14400

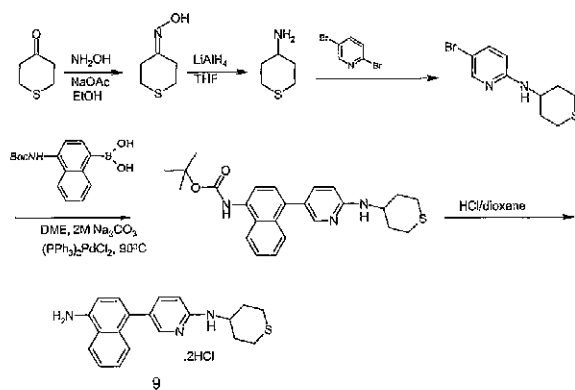
diatomaceous earth, washed with MeOH and concentrated. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel eluting with 50% EtOAc/hexanes to give 15 mg of the title compound (31%).

5

EXAMPLE 9

[5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)pyridin-2-yl]-(tetrahydrothiopyran-4-yl) amine dihydrochloride:

10



To tetrahydro-1,4-thiopyrone (2.0 g, 17.2 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (2.0 g, 28.7 mmol) in EtOH (10 mL) was added sodium acetate trihydrate (4.0 g, 29.4 mmol) in 20 mL water. The reaction was heated at reflux for 3 h, cooled to room temperature and concentrated to 15 mL on a rotary evaporator. The residue was cooled in an ice-bath and filtered to give 2.0 g of the oxime product as a white solid m.p. 80-83 °C (88.7%).

WO 02/096876

PCT/US02/14400

To a dry flask containing THF (20 mL) and 1M lithium aluminium hydride in diethyl ether (19 mL) at room temperature, was added the oxime from above (500 mg, 3.82 mmol). The reaction was heated at reflux for 3 h, cooled to room temperature and the excess LAH was quenched with ice/water. Extraction with EtOAc and concentration gave 5 340 mg (76%) of the desired 4-aminotetrahydrothiopyran.

To the above amine (170 mg, 1.4 mmol) in dry pyridine (1 mL) was added 2,5-dibromopyridine (250 mg, 1.1 mmol) and the reaction was heated at 110-120 °C for 5 days. The reaction was extracted with EtOAc, washed with water, dried over anhydrous 10 sodium sulfate and concentrated to give the crude product. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel using 30% EtOAc/hexanes as eluent to give 100 mg of pure product (33.3%).

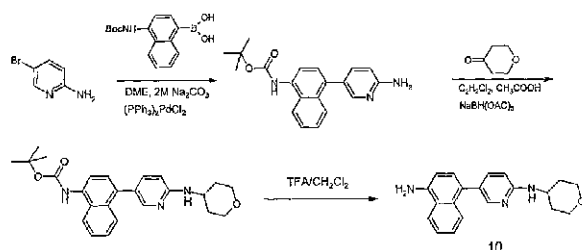
To the above intermediate (80 mg, 0.293 mmol) and BOC-protected naphthylboronic acid (See Example 12) (140 mg, 0.488 mmol) in DME (4 mL) was added 2 M sodium carbonate (2 mL) and bis(triphenylphosphine)palladium chloride (15 mg). The reaction 15 was heated at 90 °C under nitrogen for 18 h and cooled to room temperature. The reaction was extracted with EtOAc, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to give the crude product. The crude product was purified by 20 flash column chromatography over silica gel using 30% EtOAc/hexanes as eluent to give 110 mg of the coupled intermediate (86.0%).

To the coupled intermediate (35 mg, 0.08 mmol) in dioxane (1 mL) was added 4 M HCl/dioxane (0.6 mL). The reaction was stirred at room temperature for 48 h. Addition 25 of diethyl ether gave the product as the hydrochloride salt which was filtered, giving 18 mg (55%) of the title compound.

EXAMPLE 10

30 **[5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)pyridin-2-yl]-(tetrahydropyran-4-yl) amine dihydrochloride:**

PCT/US02/14400



To 2-amino-5-bromopyridine (250 mg, 1.44 mmol) and BOC-protected naphthylboronic acid (see Example 12) (688 mg, 2.4 mmol) in 5 mL DME was added 2 M sodium carbonate (2.5 mL) and bis(triphenylphosphine)palladium chloride (30 mg). The reaction was heated at 90 °C under nitrogen for 18 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was extracted with EtOAc, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel eluting with 40% EtOAc/hexanes to give 370 mg coupled intermediate (76.4%).

To the above intermediate (200 mg, 0.597 mmol) and tetrahydropyranone (120 mg, 1.19 mmol) in dichloroethane (5 mL) was added glacial acetic acid (0.2 mL, 3.58 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (380 mg, 1.79 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 48 h and then extracted with EtOAc, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel using 50% EtOAc/hexanes as eluent to give 120 mg Boc-protected title compound (48.0%).

The Boc-protected title compound was dissolved in dichloromethane (3 mL) and treated with trifluoroacetic acid (1 mL). The reaction was stirred for 3 h and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (20 mL), washed with sodium bicarbonate solution, dried

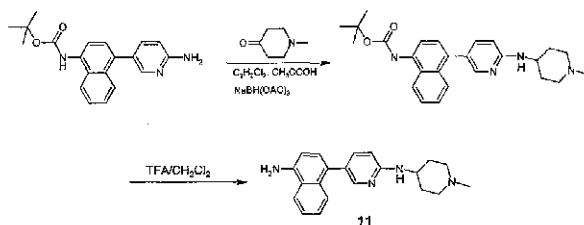
WO 02/096876

PCT/US02/14400

over anhydrous sodium sulfate concentrated to give 90 mg of the title compound 17 (98.5%).

EXAMPLE 11

[5-(4-Aminonaphthalen-1-yl)pyridin-2-yl]-(1-methylpiperidin-4-yl) amine:



To a mixture of 5-(4-N-Boc-aminonaphthyl)pyridin-2-ylamine (Example 10) (110 mg, 0.33 mmol) and 1-methyl-4-piperidone (80 mg, 0.7 mmol) in dichloroethane (6 mL) was added glacial acetic acid (120 mg, 2.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (220 mg, 1.03 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 96 h and then extracted with EtOAc, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel using 10%MeOH/ CH₂Cl₂/0.1%TEA as eluent to give 60 mg of the N-Boc-derivative of the title compound (42%).

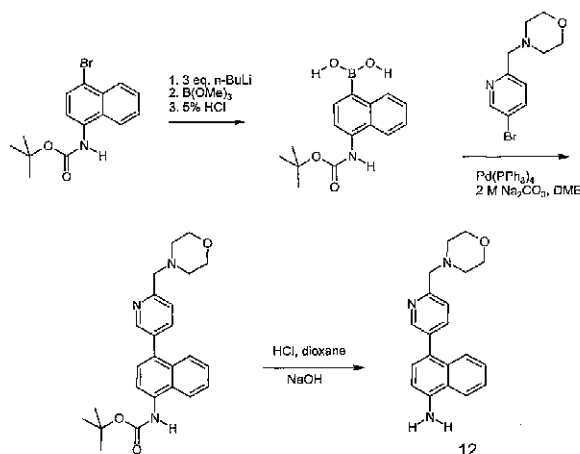
The above intermediate was dissolved in dichloromethane (3 mL) and treated with trifluoroacetic acid (1 mL). The reaction was stirred for 2.5 h and then concentrated to give 94 mg of the title compound (100%).

WO 02/096876

PCT/US02/14400

EXAMPLE 12

4-[5-(Aminonaphthyl)pyridin-2-ylomethyl]morpholine:



To a stirred solution of *N*-Boc-1-amino-4-bromo naphthalene (15.5 mmol) in anhydrous THF (40 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (47 mmol). The resultant yellow-green solution was stirred at -78°C for two h then was transferred to a solution of trimethylborate (5.64 grams, 54.2 mmol) in anhydrous THF (25 mL) at -42°C . The reaction was allowed to warm to room temperature overnight as the bath warmed. After stirring for 16 h, 5% aqueous HCl was added (25 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous layer was saturated with NaCl and the layers were separated. The aqueous portion was extracted with diethyl ether (3 x 60 mL) and the combined organics were extracted with 0.5 M NaOH (6 x 30 mL). The combined basic extracts were acidified to $\sim\text{pH } 2$ with 3 M HCl (~ 30 mL) and the suspension was extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined ethereal extracts were dried (MgSO₄), filtered and the

WO 02/096876

PCT/US02/14406

solvent was removed to afford the boronic acid as a beige solid (2.3 g) which was used without further purification.

5 This boronic acid (0.70 mmol) and 5-bromo-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyridine (0.70 mmol) were dissolved in a biphasic mixture of dimethoxyethane (2 mL) and 2 M aq. Na₂CO₃ (1 mL). The reaction was purged with a stream of N₂ for 15 min, the Pd catalyst was added, and the mixture was heated at 85 °C for 16 h. The reaction was cooled to room temperature and was partitioned between water (10 mL) and EtOAc (75 mL). The layers were separated and the organic portion was washed with brine (20 mL),
10 dried (MgSO₄), filtered and the solvent was removed to afford a brown solid. Column chromatography afforded the product as a beige solid.

This material (0.50 mmol) was dissolved in 2 mL anhydrous dioxane and HCl was added (2.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 16 h. To the resultant
15 suspension was added diethyl ether (5 mL) and the mixture was chilled to 0 °C. Neutralization with aq. NaOH and filtration afforded the title compound as a light brown solid (100 mg).

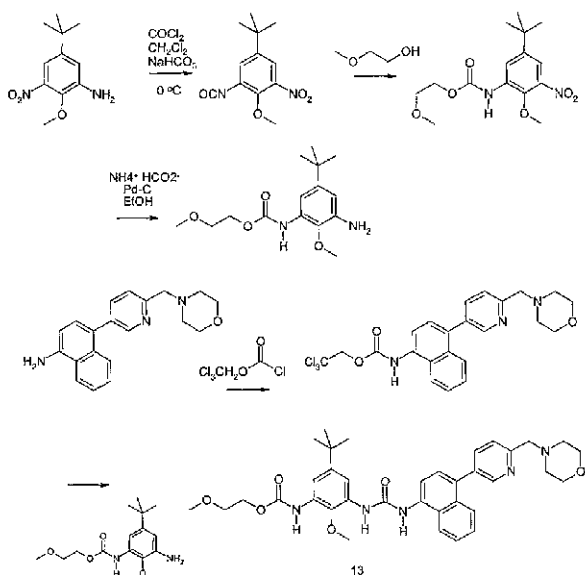
20 The following are representative examples of methods in Scheme 1 for preparing compounds of formula 1

EXAMPLE 13

25 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-3-[5-*tert*-butyl-3-(2-methoxyethylcarbamoyl)-2-methoxyphenyl]-urea:

WO 02/096876

PCT/US02/14400



- 5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-nitroaniline (Example 1) (1.20 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 100 mL anhydrous dichloromethane. An equal volume of a saturated, aqueous NaHCO_3 solution was added and the mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, while vigorously stirring. After 20 min stirring was stopped, and a solution of phosgene (~2 M in toluene, 10.6 mL, 21.3 mmol, 4 equiv.) was added in one portion via syringe to the organic layer. Stirring was resumed and after 30 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the mixture was transferred to a separatory funnel. The aqueous layer was separated and extracted once with dichloromethane (50 mL). The combined organics were dried over Na_2SO_4 , the solution

WO 02/096876

PCT/US02/14406

was filtered and the volatiles removed in vacuo. The corresponding isocyanate was obtained and was used in the next step without purification.

The next steps were run on a parallel synthesizer, using the above isocyanate and a variety of commercially available alcohols. The sequence of steps is exemplified for the derivative resulting from reaction with 2-methoxyethanol. The sequence described may also be run in a non-parallel fashion in conventional glassware.

2-Methoxyethanol (79 μ L, 1.0 mmol, 1.2 equiv.) in 2.0 mL anhyd. THF was treated with a solution of the above isocyanate (0.833 mmol, 1 equiv.) in THF and the mixture was stirred under nitrogen overnight. The solvent was then removed in vacuo and the product was purified by flash chromatography on SiO_2 eluting with 0-25% EtOAc in hexanes. 5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-(2-methoxyethylcarbamoyl)-1-nitrobenzene was thus obtained (90 mg, 0.28 mmol, 33% yield).

The above nitrobenzene (90 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 5 mL absolute EtOH and placed in a 10 mL reaction vessel. Ammonium formate (104 mg, 1.64 mmol, 6 equiv.) and palladium-on-carbon (10 %, 90 mg) were added and the mixture was heated to 50 $^{\circ}\text{C}$ under nitrogen. Heating and stirring were continued for 1 h, then allowed to cool and the reaction was filtered. The reaction vessel was rinsed with 3 x 2 mL MeOH. Supernatant and washings were combined in a vial and the solvents were removed in a vacuum centrifuge oven. The corresponding aniline was thus obtained (82 mg, 0.28 mmol, 100% yield) and was used without purification.

4-[5-(4-Aminonaphthyl)pyridin-2-ylmethyl]morpholine (Example 12) (788 mg, 2.46 mmol, 1 equiv.) in 8 mL anhyd. THF at 0 $^{\circ}\text{C}$ was treated with 2,2,2-trichloroethyl chloroformate (0.36 mL, 2.59 mmol, 1.05 equiv.) and the mixture was stirred and allowed to slowly warm to room temperature overnight. The mixture was then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and the product extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with water, then brine. They were then dried (MgSO_4), filtered, and the solvents were removed in vacuo. The trichloroethyl carbamate

WO 02/096876

PCT/US02/14400

was thus obtained as a light pink solid (1.24 g, 2.50 mmol, quant. yield) and was used without purification.

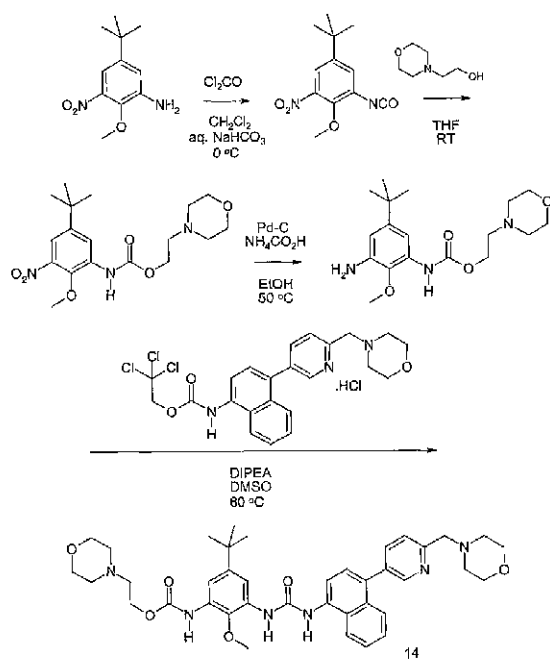
5 The trichloroethyl carbamate (147 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) and diisopropylethylamine (0.14 mL, 0.78 mmol, 2.8 equiv.) were added to the aniline intermediate from above (82 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) in 1.0 mL anhydrous DMSO. The mixture was stirred and heated to 75°C overnight. The mixture was then cooled, filtered and the reaction vessel rinsed with EtOAc. Volatiles were removed in a vacuum centrifuge oven overnight and the residue was purified using an automated preparative reverse-phase HPLC system. The title
10 compound was obtained in >97 % purity (47 mg, 26 % yield).

EXAMPLE 14

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido]-phenyl)-carbamic acid 2-morpholin-4-yl-ethyl ester
15

WO 02/096876

PCT/US02/14400



5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-nitroaniline (Example 1) (1.2 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 100 mL methylene chloride and 100 mL of a saturated solution of NaHCO_3 was added. The mixture was cooled in an ice bath, and without stirring the mixture, phosgene (~2 M in toluene, 10.6 mL, 21.3 mmol, 4.0 equiv.) was added via syringe in one portion to the organic layer. The reaction mixture was vigorously stirred for 30 min at 0°C , then it was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected and

WO 02/096876

PCT/US02/14400

dried over Na_2SO_4 . The solution of isocyanate was concentrated *in vacuo* and used as is in the next step.

4-(2-Hydroxyethyl)-morpholine (0.120 mL, 1.0 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in 2.0 mL anhydrous THF was added to a solution of the above isocyanate (0.833 mmol, 1 equiv.) in 1.0 mL THF and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on SiO_2 using 0-25 % EtOAc in hexanes eluent mixtures providing the desired nitrophenyl carbamate (250 mg, 0.656 mmol, 78 % yield).

The above carbamate (250 mg, 0.656 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 5 mL absolute EtOH and transferred to a 10 mL reaction vessel. Ammonium formate (248 mg, 6 equiv.) and palladium-on-carbon (10% w/w, 250 mg) were added and the mixture was heated to 50 °C under inert atmosphere. After one h heating was stopped and the vessel was allowed to cool. The mixture was filtered, the supernatant being collected in a vial. The reaction vessel was rinsed 3 times with 2 mL MeOH, the washings being collected in the vial. The vial was placed in a vacuum centrifuge oven to remove the solvent. The resulting aniline (218 mg, 95% yield) was used in the subsequent step without purification.

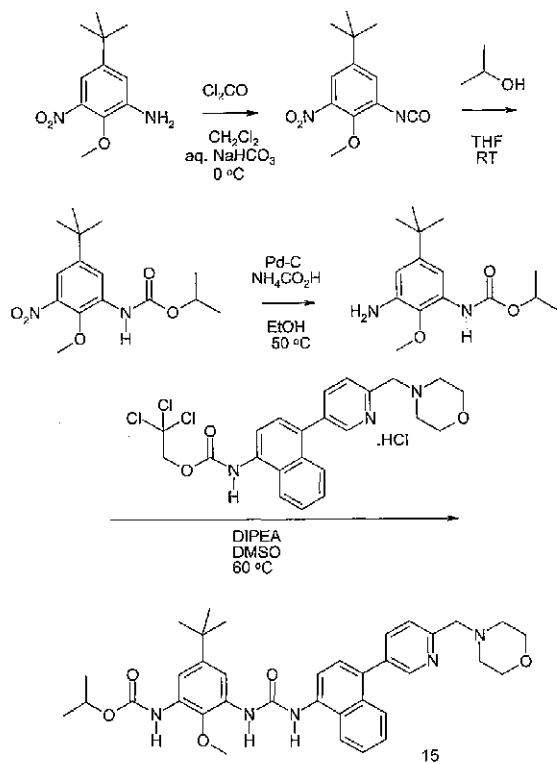
The above aniline (115 mg, 0.326 mmol, 1 equiv.) was placed in a 10 mL reaction vessel and was dissolved in 0.75 mL anhydrous DMSO. The trichloroethyl carbamate hydrochloride intermediate (173 mg, 0.326 mmol, 1 equiv.) and diisopropylethylamine (0.160 mL, 0.913 mmol, 2.8 equiv.) were added. DMSO (0.25 mL) was used to wash down all reagents and ensure proper mixing. The reaction vessel was heated at 75 °C for 6 h, then cooled to room temperature. Using a little EtOAc, the contents of the reaction vessel were then transferred to a vial and placed in a vacuum centrifuge oven to remove all solvents. The title compound (53 mg) was obtained pure after preparative HPLC.

WO 02/096876

PCT/US02/14406

EXAMPLE 15

(5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid isopropyl ester



WO 02/096876

PCT/US02/14406

5-*tert*-Butyl-2-methoxy-3-nitroaniline (Example 1) (1.2 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 100 mL methylene chloride and 100 mL of a saturated solution of NaHCO₃ was added. The mixture was cooled in an ice bath, and without stirring the mixture, phosgene (~2 M in toluene, 10.6 mL, 21.3 mmol, 4.0 equiv.) was added via syringe in one portion to the organic layer. The reaction mixture was vigorously stirred for 30 min at 0 °C, then it was transferred to a separatory funnel, and the organic layer was collected and dried over Na₂SO₄. The solution of isocyanate was concentrated *in vacuo* and used as is in the next step.

Isopropyl alcohol (0.077 mL, 1.0 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in 2.0 mL anhydrous THF was added to a solution of the above isocyanate (0.833 mmol, 1 equiv.) in 1.0 mL THF and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on SiO₂ using 0-15 % EtOAc in hexanes eluent mixtures providing the desired nitrophenyl carbamate (220 mg, 0.710 mmol, 85 % yield).

The above carbamate (220 mg, 0.710 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 5 mL absolute EtOH and transferred to a 10 mL reaction vessel. Ammonium formate (269 mg, 6 equiv.) and palladium-on-carbon (10% w/w, 220 mg) were added and the mixture was heated to 50 °C under inert atmosphere. After one h heating was stopped and the vessel was allowed to cool. The mixture was filtered, the supernatant being collected in a vial. The reaction vessel was rinsed 3 times with 2 mL MeOH, the washings being collected in the vial. The vial was placed in a vacuum centrifuge oven to remove the solvent. The resulting aniline (189 mg, 95% yield) was used in the subsequent step without purification.

The above aniline (82 mg, 0.343 mmol, 1.2 equiv.) was placed in a 10 mL reaction vessel and was dissolved in 0.75 mL anhydrous DMSO. The trichloroethyl carbamate hydrochloride intermediate (150 mg, 0.285 mmol, 1 equiv.) and diisopropylethylamine (0.139 mL, 0.798 mmol, 2.8 equiv.) were added. DMSO (0.25 mL) was used to wash

WO 02/096876

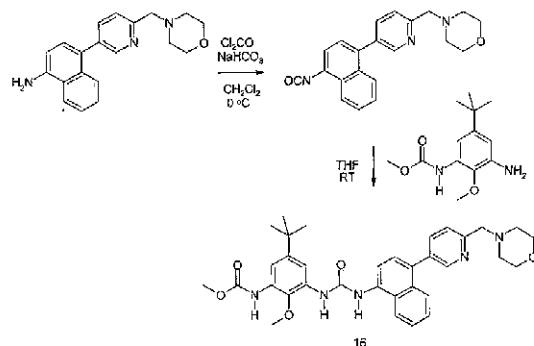
PCT/US02/14400

down all reagents and ensure proper mixing. The reaction vessel was heated at 75 °C for 6 h, then cooled to room temperature. Using a little EtOAc, the contents of the reaction vessel were then transferred to a vial and placed in a vacuum centrifuge oven to remove all solvents. The title compound (29 mg) was obtained pure after preparative HPLC.

5

EXAMPLE 16

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid methyl ester



10

4-[5-(Aminonaphthyl)pyridin-2-ylmethyl]morpholine (Example 12) (223.7 mg, 0.70 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 30 mL dichloromethane and stirred with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ while cooling to 0 °C for 20 min. Stirring was stopped and phosgene (~2.0 M in toluene, 1.4 mL, 2.8 mmol, 4.0 equiv.) was added to the organic layer in one portion via syringe. Stirring was resumed, vigorously, for 20 min. The mixture was then transferred to a separatory funnel and the organic layer was collected, dried (Na₂SO₄) and filtered. Most of the solvents (except toluene) were then removed *in vacuo* to afford a dark yellow solution that was used without purification in the next step.

15

WO 02/096876

PCT/US02/14400

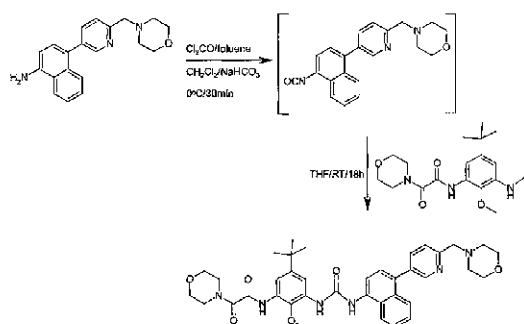
To the naphthyl-isocyanate solution from above was added the 5-*tert*-butyl-2-methoxy-3-methylcarbamoylaniline (200 mg, 0.79 mmol, 1.1 equiv.) in 5.0 mL anhydrous THF, under inert atmosphere. The mixture was left stirring overnight, then the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on SiO₂ to afford 304 mg of a foam (72 % yield). This purified material was recrystallized from ether/CH₃CN mixtures to afford a white solid, which was dried under high vacuum at 60 °C until no ether was present by ¹H NMR, providing 179 mg title compound, mp 192-193 °C.

10

EXAMPLE 17

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

15



4-[5-(Aminonaphthyl)pyridin-2-ylmethyl]morpholine (Example 12) (0.1 g, 0.0003 mol) was dissolved in methylene chloride (10 mL), and the solution was cooled to -5 °C in an ice/acetone bath under a nitrogen purge. A saturated sodium bicarbonate solution (10

20

WO 02/096876

PCT/US02/14400

mL) was added in a single portion. Phosgene (0.5 mL of a 20% solution in toluene) was added to an addition funnel, along with 3 mL of methylene chloride. This solution was added dropwise to the rapidly stirring two-phase reaction mixture over 15 min, causing a slight exotherm and a yellow color. Stirring was continued another 30 min, whereupon the lower organic phase was separated. The aqueous layer was washed twice with fresh portions of methylene chloride, and the combined organic layer was dried with magnesium sulfate. Volatiles were removed *in vacuo* (maintaining the bath temperature below 35 °C), to provide a solution of the isocyanate in toluene. N-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-2-morpholin-4-yl-2-oxo-acetamide (Example 3) (0.1 g, 0.0003 mol) was dissolved in THF (10 mL). The isocyanate/toluene solution from above was placed in an addition funnel, along with 5 mL THF. Under a nitrogen purge, this solution was added dropwise to the reaction mixture. The reaction was stirred 18 h at ambient temperature. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and EtOAc. The aqueous layer was washed twice with fresh EtOAc, and the combined organic layer was washed with saturated sodium chloride, and then dried over magnesium sulfate. Solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by chromatography (silica gel column, elution with a gradient of MeOH in methylene chloride). Appropriate fractions were combined, and solvent was removed *in vacuo* to provide the title compound.

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

Inhibition of TNF Production in THP Cells

The inhibition of cytokine production can be observed by measuring inhibition of TNF α in lipopolysaccharide stimulated THP cells (for example, see W. Prichett *et al.*, 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). All cells and reagents were diluted in RPMI 1640 with phenol red and L-glutamine, supplemented with additional L-glutamine (total: 4 mM), penicillin and streptomycin (50 units/ml each) and fetal bovine serum (FBS, 3%) (GIBCO, all conc).

WO 02/096876

PCT/US02/14400

final). Assay was performed under sterile conditions; only test compound preparation was nonsterile. Initial stock solutions were made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP.1 cells (2×10^6 cells/ml, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile) containing 125 μ l test compound (2 fold concentrated) or DMSO vehicle (controls, blanks). DMSO concentration did not exceed 0.2% final. Cell mixture was allowed to preincubate for 30 min, 37°C, 5% CO₂ prior to stimulation with lipopolysaccharide (LPS; 1 μ g/ml final; Sigma L-2630, from E.coli serotype 0111:B4; stored as 1 mg/ml stock in endotoxin screened distilled H₂O at -80°C). Blanks (unstimulated) received IL₂O vehicle; final incubation volume was 250 μ l. Overnight incubation (18 - 24 hr) proceeded as described above. Assay was terminated by centrifuging plates 5 min, room temperature, 1600 rpm (400 x g); supernatants were transferred to clean 96 well plates and stored -80°C until analyzed for human TNF α by a commercially available ELISA kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Data was analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose response curve using SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). The calculated IC₅₀ value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal TNF α production.

Preferred compounds including those from the synthetic examples above were evaluated and had IC₅₀ < 10 μ M in this assay.

Inhibition of other cytokines

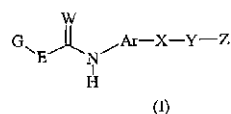
By similar methods using peripheral blood monocyte cells, appropriate stimuli, and commercially available ELISA kits (or other method of detection such as radioimmunoassay), for a particular cytokine, inhibition of IL-1, G M-CSF, IL-6 and IL-8 can be demonstrated (for example, see J.C. Lee *et al.*, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

WO 02/096876

PCT/US02/14400

What is Claimed is:

1. A compound of the formula (I):



wherein:

E is

is a group chosen from -O-, -NH- and -S-;

G is:

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

pyridinyl, pyridonyl, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinonyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinonyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dibenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzoxazolonyl, benzo[1,4]oxazin-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofuran-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, phthalimidyl, chromoyl;

oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetramethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl, oxazoliny, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazolyl, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

decahydroquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, thiomorpholino, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyrazinyl, oxocanyl, heptacanyl, thioxanyl or dithianyl; wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

5

Ar is:

phenyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indolyl, benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by one or more R₄ or R₅;

10

X is:

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

15

aryl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazole, 3H-imidazo[4,5-b]pyridine, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally independently substituted with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or halogen;

20

Y is:

a bond or a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one or more C atoms are optionally replaced by O, N, or S(O)_m; and wherein Y is optionally partially or fully halogenated and optionally independently substituted with one to two oxo groups, nitrile, amino, imino, phenyl or one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

25

30

WO 02/096876

PCT/US02/14400

Z is:

aryl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle selected from tetrahydropyrimidinyl, cyclohexanonyl, cyclohexanolyl, 2-oxa- or 2-thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl or tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, thiomorpholino sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl,

each of the aforementioned Z are optionally substituted with one to three halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ alkoxy-C₂₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, aroyl, C₁₋₃ acyl, oxo, hydroxy, pyridinyl-C₁₋₃ alkyl, imidazolyl-C₁₋₃ alkyl, tetrahydrofuranlyl-C₁₋₃ alkyl, nitrile-C₁₋₃ alkyl, nitrile, carboxy, phenyl wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, or phenyl-S(O)_m wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy, halogen or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

or Z is optionally substituted with one to three amino or amino-C₁₋₃ alkyl wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by amino-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₃ alkyl, aryl-C₀₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, aroyl, C₁₋₃ acyl, C₁₋₃ alkyl-S(O)_m or aryl-C₀₋₃ alkyl-S(O)_m each of the aforementioned alkyl and aryl attached to the amino group is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

or Z is optionally substituted with one to three aryl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

or Z is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl branched or unbranched, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ acylamino, nitrile-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;

WO 02/096876

PCT/US02/14406

each R_4 is independently:

- C_{1-10} alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C_{1-10} alkyl is optionally substituted with one to three C_{3-10} cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl,
- or R_4 is cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, or cycloheptyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- phenoxy or benzyloxy each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- C_{3-10} branched or unbranched alkenyl each being optionally partially or fully halogenated, and optionally substituted with one to three C_{1-3} branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl,
- cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein such cycloalkenyl group is optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;
- oxo, nitrile, halogen; or
- C_{3-8} alkynyl branched or unbranched carbon chain optionally partially or fully

WO 02/096876

PCT/US02/14400

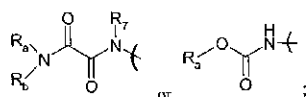
- halogenated, wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, NH or S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one or two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranyl, one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

each R₂, R₄, and R₅ is

- a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated, C₁₋₄acyl, aryl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, each being optionally partially or fully halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m branched or unbranched and optionally partially or fully halogenated, or phenyl-S(O)_m;

15

R₃ which is covalently attached to G, is



wherein for R₃:

20

R₄ and R₆ are each independently: hydrogen, a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one of the C atoms is optionally replaced by O or N and optionally substituted by oxo;

or R₄ and R₆ are each independently C₃₋₇ cycloalkyl, C₀₋₆ alkyl, phenyl, C₀₋₆ alkyl,

25

heterocycle-C₀₋₆ alkyl or heteroaryl-C₀₋₆ alkyl wherein the C₀₋₆ alkyl portion for each is optionally substituted by oxo and wherein the heterocycle or heteroaryl moiety is chosen from morpholino, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl,

WO 02/096876

PCT/US02/14406

indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, quinoxalyl, quinazolyl and indazolyl, each C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl is optionally substituted by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, imino, nitro or nitrile;

5 or R₅ and R₆ together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 10 indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzpyrazolyl, cinnolyl, pterindinyl, phthalazinyl, naphthypyridinyl, quinoxalyl, quinazolyl, purinyl or indazolyl,

or a fused heteroaryl selected from cyclopentenopyridinyl, cyclohexanopyridinyl, 15 cyclopentanopyrimidinyl, cyclohexanopyrimidinyl, cyclopentanopyrazinyl, cyclohexanopyrazinyl, cyclopentanopyridazinyl, cyclohexanopyridazinyl, cyclopentanoquinolinyl, cyclohexanoquinolinyl, cyclopentanoisoquinolinyl, cyclohexanoisoquinolinyl, cyclopentanoindolyl, cyclohexanoindolyl, cyclopentanobenzimidazolyl, cyclohexanobenzimidazolyl, cyclopentanobenzoxazolyl, 20 cyclohexanobenzoxazolyl, cyclopentanoimidazolyl and cyclohexanoimidazolyl,

wherein each of the above is optionally substituted by one to three R₄.

wherein R₄ is chosen from oxo, halogen, nitro, hydroxy, carboxy nitrile, amino, imino, guanidino, phenyl or C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

25 R₇ is hydrogen or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally partially or fully halogenated;

m is 0, 1, 2 or 3 and

W is O or S

30 or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

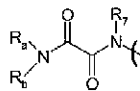
WO 02/096876

PCT/US02/14400

2. The compound according to claim 1

5 wherein:

R_3 is



R_7 is hydrogen;

10 E is -NH-; and

W is O.

3. The compound according to claim 2 wherein:

15

Ar is:

naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny,
tetrahydroisoquinoliny, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by
one or more R_4 or R_5 groups;

20

X is:

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl,
pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperdinyl,
piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally independently substituted
25 with one to three C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di- $(C_{1-3}$
alkyl)amino, mono- or di- $(C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl-S(O) $_m$ or
halogen;
and

30

Z is:

WO 02/096876

PCT/US02/14400

phenyl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle selected from 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, tetrahydropyrimidinyl, pentamethylene sulfidyl, pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfidyl, tetramethylene sulfoxidyl, tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxidyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl which are optionally substituted with one to three nitrile, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂ or OH;

or Z is optionally substituted by phenyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen, C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ alkoxy; or Z is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl branched or unbranched, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ acylamino, nitrileC₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino.

4. The compound according to claim 3 wherein:

20

G is

phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, pyrazinyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolyl, indanyl, indolyl, indoliny, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

25

Ar is naphthyl;

X is

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl each being optionally independently substituted with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋

30

WO 02/096876

PCT/US02/14400

alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or halogen;

Y is:

- 5 a bond or
a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one or more of the C atoms is optionally replaced by O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with nitrile or oxo;

Z is:

- 10 phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl, pyrrolidinyl, phenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholino, thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or tetrahydropyrimidinyl each of which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkyl
15 or C₁₋₂ alkoxy; or
Z is hydroxy, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ acylamino, C₁₋₃ alkylsulfonyl, nitrile C₁₋₃ alkyl or amino mono or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl;

each R₁ is independently:

- 20 C₁₋₃ alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₃ alkyl is optionally substituted with oxo,

- cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or
25 bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl;

- oxo;
C₂₋₄ alkynyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more methylene
30 groups are optionally replaced by O, and optionally independently substituted with one to two oxo groups, hydroxy, C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

nitrile, or mono- or di(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;

and

each R₂ is independently:

- 5 a C₁₋₄ alkyl optionally partially or fully halogenated, C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, methoxycarbonyl, methyl-S(O)_m, ethyl-S(O)_m, each optionally partially or fully halogenated or phenyl-S(O)_m.

- 10 5. The compound according to claim 4
wherein:

G is:

- phenyl, pyridinyl, pyridonyl, 2-naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl,
15 indanyl, 5-indolyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₄ or R₅;

Ar is 1-naphthyl;

- 20 X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperdinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and wherein X is attached to the 4-position of Ar;

Y is:

- 25 a bond or
-CH₂-, -CH₂CH₂-, O-CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂-, -N(CH₃)-,
CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂ or -NH-;

Z is:

- 30 morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, C₁₋₃ acylamino, C₁₋₆ dialkylamino, C₁₋₃ alkylsulfonyl or nitrileC₁₋₃ alkyl;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

R₁ is:

C₁₋₃ alkyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O or N, and wherein said C₁₋₃ alkyl is optionally substituted with oxo;

cyclopropyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl and bicyclopentanyl optionally substituted with one to three methyl groups optionally partially or fully halogenated, nitrile, hydroxymethyl or phenyl;

R₂ is:

C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, nitrile, nitro, amino; and

R_a and **R_b** are each independently hydrogen, C₁₋₃ alkyl, phenylC₀₋₃ alkyl optionally substituted on the phenyl by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, imino, nitro or nitrile;

or **R_a** and **R_b** together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl and isothiazolyl, each optionally substituted by one to two **R_c**.

6. The compound according to claim 5, wherein:

G is:

phenyl or pyridinyl wherein **G** is substituted by one **R₃** and further substituted by one or more **R₁** or **R₂**;

WO 02/096876

PCT/US02/14406

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

5 **Y** is:a bond, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-, -NH-CH₂CH₂- or -NH-;**Z** is:10 morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperidin-1-yl, dimethylamino, tetrahydrofuranyl, pyridinyl or di-C₁₋₃ alkylamino;**R₁** is:

tert-butyl, sec-butyl, phenyl, or cyclohexanyl;

15

R_a and **R_b** are each independently hydrogen, a C₁₋₄ alkyl, phenyl, benzyl wherein the phenyl or phenyl portion of the benzyl are optionally substituted by methyl, halogen, hydroxy, carboxy, amino;

20

or **R_a** and **R_b** together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholino, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl, each optionally substituted by one to two **R₆**;25 and **R₆** is C₁₋₄ alkyl, halogen, nitro, nitrile, hydroxy, carboxy or oxo.

7. The compound according to claim 6 wherein

30

G is phenyl substituted by **R₃** and one to two **R₁** or **R₂**;**X** is phenyl or pyridin-3-yl;

WO 02/096876

PCT/US02/14400

R_2 and R_6 are each independently hydrogen, a C_{1-3} alkyl, phenyl or benzyl;

or R_8 and R_9 together with the nitrogen atom to which they are attached form a
 5 morpholino, piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl,
 each optionally substituted by one to two R_6 ;
 and R_6 is C_{1-3} alkyl or halogen;

10 Y is:

a bond, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$ or $-NH-$;
 and

Z is

morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperidin-1-yl or
 15 dimethylamino.

8. The compound according to claim 7 wherein:

20 the attachment of X to Ar and Y is at the following X positions: 3-,6-pyridinyl or 1-,4-
 phenyl, respectively;

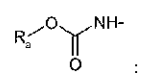
Y is $-CH_2-$ and

25 R_6 is methyl or ethyl.

9. The compound according to claim 1 wherein:

30

R_3 is:



WO 02/096876

PCT/JP 802/14406

E is -NH- and

W is O.

5 10. The compound according to claim 9 wherein:

Ar is:

naphthyl, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydronaphthyl, tetrahydroquinoliny,
tetrahydroisoquinoliny, indanyl, indenyl or indolyl each being optionally substituted by

10 one or more R₄ or R₅ groups;

X is:

phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl,
pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl,
15 piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl; each being optionally independently substituted
with one to three C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, hydroxy, nitrile, amino, mono- or di-(C₁₋₃
alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆ alkyl-S(O)_m or
halogen;

20 Z is:

phenyl, heteroaryl selected from pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl,
pyrazinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl and pyranyl, heterocycle selected from 2-oxa-5-
aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, tetrahydropyrimidinonyl, pentamethylene sulfoxidyl,
pentamethylene sulfoxidyl, pentamethylene sulfonyl, tetramethylene sulfoxidyl,
25 tetramethylene sulfoxidyl tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl,
1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morpholino, thiomorpholino,
thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolyl
sulfoxidyl, pyrrolidinyl and dioxolanyl which are optionally substituted with one to three
nitrile, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, amino, mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino, CONH₂ or OH;

30 or Z is optionally substituted by phenyl, heterocycle or heteroaryl as hereinabove
described in this paragraph each in turn is optionally substituted by halogen, C₁₋₃ alkyl or

WO 02/096876

PCT/US02/14406

- C₁₋₃ alkoxy; or Z is hydroxy, halogen, nitrile, amino wherein the N atom is optionally independently mono- or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl branched or unbranched, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ acylamino, nitrileC₁₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl-S(O)_m, and phenyl-S(O)_m, wherein the phenyl ring is optionally substituted with one to two halogen, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy or mono- or di-(C₁₋₃ alkyl)amino;
- and
- R₆ is a C₁₋₁₀ saturated or unsaturated branched or unbranched carbon chain, wherein one of the C atoms is optionally replaced by O or N and optionally substituted by oxo;
- or R₆ is C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₆ alkyl, phenylC₀₋₆ alkyl, heterocycleC₀₋₆ alkyl or heteroarylC₀₋₆ alkyl wherein the C₀₋₆ alkyl portion is optionally substituted by oxo and wherein the heterocycle or heteroaryl moiety is chosen from morpholino, pyridinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl and isothiazolyl, each C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl is optionally substituted by C₁₋₆ alkyl, halogen, hydroxy, carboxy, oxo, amino, nitro or nitrile.

11. The compound according to claim 10 wherein:

G is

- phenyl, pyridinyl, pyridonyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrazinyl, 3,4-dihydro-2H-benz[1,4]oxazinyl, benzothiophenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothiophenyl, benzooxazolyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl or indolinonyl, wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

- Ar is naphthyl;

X is

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

WO 02/096876

PCT/JP 802/14406

Y is:

a bond or

a C₁₋₄ saturated carbon chain wherein one or more of the C atoms is optionally replaced

5 by O, N or S and wherein Y is optionally independently substituted with nitrile or oxo;

Z is:

phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl,

dihydrothiazolyl sulfoxide, pyranyl, pyrrolidinyl, phenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl,

10 tetrahydrofuranlyl, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, morpholino,

thiomorpholino, thiomorpholino sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl or

tetrahydropyrimidinonyl each of which are optionally substituted with one to two C₁₋₂ alkylor C₁₋₂ alkoxy; orZ is amino mono or di-substituted by C₁₋₃ acyl, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₃ alkoxyC₁₋₃ alkyl;

15

each R_i is independently:C₁₋₅ alkyl branched or unbranched optionally partially or fully halogenated, wherein oneor more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and whereinsaid C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with oxo, dioxolanyl, pyrrolidinyl, furyl or20 phenyl each optionally substituted with one to three halogen, C₁₋₃ alkyl which isoptionally partially or fully halogenated, hydroxy, nitrile and C₁₋₃ alkoxy which is

optionally partially or fully halogenated;

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentanyl, cyclohexanyl, bicyclopentanyl or

25 bicyclohexanyl, each being optionally partially or fully halogenated and optionally

substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups optionally partially or fully halogenated,nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or phenyl;

oxo;

C₂₋₄ alkynyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more methylene

30 groups are optionally replaced by O, and optionally independently substituted with one to

two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranlyl, C₁₋₄ alkyl optionally

WO 02/096876

PCT/US02/14400

substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl, or mono- or di-(C₁₋₃alkyl)amino optionally substituted by one or more halogen atoms;
and

- 5 each R₂ is independently:
a C₁₋₄ alkyl optionally partially or fully halogenated, C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, bromo, chloro, fluoro, methoxycarbonyl, methyl-S(O)_m, ethyl-S(O)_m, each optionally partially or fully halogenated or phenyl-S(O)_m;
or R₂ is mono- or di-C₁₋₃acylamino, amino-S(O)_m or S(O)_mamino wherein the N atom is
10 mono- or di-substituted by C₁₋₃alkyl or phenyl, nitrile, nitro or amino.

12. The compound according to claim 11 wherein:

G is:

- 15 phenyl, pyridinyl, pyridonyl, 2-naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dihydrobenzofuranyl, indanyl, 5-indolyl, indolinyl, indolonyl, or indolinonyl, wherein G is substituted by one R₃ and further substituted by one or more R₁ or R₂;

Ar is 1-naphthyl;

20

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl or pyrazinyl and wherein X is attached to the 4-position of Ar;

25

Y is:

a bond or

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

WO 02/096876

PCT/US02/14406

Z is:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, piperazinyl each optionally substituted by C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or **Z** is C₁₋₆ dialkylamino;

R₁ is:

C₁₋₅ alkyl optionally partially or fully halogenated wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O or N, and wherein said C₁₋₅ alkyl is optionally substituted with oxo, dioxolanyl, pyrrolidinyl, furyl or phenyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy;

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

propynyl substituted hydroxy or tetrahydropyran-2-yloxy;

R₂ is:

is C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, mono- or di-C₁₋₃acylamino, amino-S(O)_m or S(O)_m amino wherein the N atom is mono- or di-substituted by C₁₋₃alkyl or phenyl, bromo, chloro, fluoro, nitrile, nitro, amino, methylsulfonyl optionally partially or fully halogenated or phenylsulfonyl;

and

R₃ is C₁₋₄ alkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy, mono- or di-C₁₋₃acylamino, mono- or di-C₁₋₃alkylaminocarbonyl; or **R₄** is heterocycleC₀₋₃ alkyl wherein the heterocycle is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, 2,5-dioxo-pyrrolidinyl, piperidinyl, 2-oxo-piperidinyl and 3-oxo-morpholinyl, heteroarylC₀₋₃ alkyl wherein the C₀₋₃ alkyl portion is optionally substituted by oxo and the heteroaryl is chosen from pyridinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl and oxazolyl or **R₄** is C₃₋₆ cycloalkylC₀₋₃ alkyl.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

13. The compound according to claim 12 wherein:

G is:

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

5

X is:

phenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

Y is:

10 a bond, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-, >C(O)-, -NH-CH₂CH₂- or -NH-;

Z is:

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl sulfoxidyl, tetrahydrofuran-2-yl, pyridinyl, 15 piperazinyl each optionally substituted by C₁₋₂ alkyl or C₁₋₂ alkoxy; or Z is C₁₋₃ dialkylamino;

R₁ is:

tert-butyl, sec-butyl, tert-amyl, phenyl, tetrahydropyran-2-yloxypropynyl, 20 hydroxypropynyl, trihalomethyl, 2,2-diethylpropionyl or cyclohexanyl;

R₂ is:

C₁₋₄ alkoxy optionally partially or fully halogenated, chloro, nitro, amino, nitrile, methylsulfonylamino, diacetylamino, phenylsulfonylamino, N,N-

25 di(methylsulfonyl)amino, methylsulfonyl or trihalomethylsulfonyl;

and

R₃ is C₁₋₄ alkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy, mono- or di-C₁₋₃ alkylamino, mono- or di-C₁₋₃ alkylaminocarbonyl; or R₃ is heterocycle-C₀₋₂ alkyl wherein the heterocycle is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, pyrrolidinyl, 2,5-dioxo-pyrrolidinyl, 30 piperidinyl, 2-oxo-piperidinyl and 3-oxo-morpholinyl, heteroaryl-C₀₋₂ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from piperidinyl and oxazolyl or R₃ is C₃₋₆ cycloalkyl C₀₋₂ alkyl.

WO 02/096876

PCT/US02/14400

14. The compound according to claim 13 wherein:

5

G is phenyl substituted by **R₃** and one to two **R₁** or **R₂**;

X is phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl;

10 **R₄** is C₁₋₄ alkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy, mono- or di-C₁₋₃ alkylamino, mono- or di-C₁₋₃ alkylaminocarbonyl; or **R₅** is heterocycleC₀₋₂ alkyl wherein the heterocycle is chosen from morpholin-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, pyrrolidin-1 or 2-yl, 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl, piperidin-2-yl, 2-oxo-piperidin-3-yl and 3-oxo-morpholin-4-yl, heteroarylC₀₋₂ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from piperidin-3 or 4-yl and oxazol-
15 5-yl or **R₆** is cyclopropylmethyl;

Y is:

-O-, -CH₂- or >C(O);

and

20

Z is

morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl sulfoxidyl, piperazin-1-yl each optionally substituted by C₁₋₂ alkyl; or **Z** is C₁₋₂ dialkylamino.

25 15. The compound according to claim 14 wherein:

the attachment of **X** to **Ar** and **Y** is at the following **X** positions: 3,6 pyridinyl, 1,4 phenyl, 2,5 pyrimidinyl and 2,5 pyrazinyl, respectively;

30

Y is -CH₂- or >C(O).

WO 02/096876

PCT/US02/14406

16. A compound wherein the compound is

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

5 or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

17. A compound chosen from

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid methyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid isopropyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid 2-methoxy-ethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid ethyl ester;

(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-carbamic acid 2-morpholin-4-yl-ethyl ester

or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

10 18. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1.

19. A method of treating a cytokine mediated disease or condition which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of
15 a compound according to claim 1.

20. The method according to claim 19 wherein cytokine mediated disease or condition is selected from rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, septic shock, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis, Guillain-Barre
20 syndrome, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus,

WO 02/096876

PCT/US02/14400

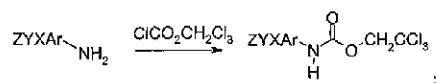
percutaneous transluminal coronary angioplasty, diabetes, toxic shock syndrome, Alzheimer's disease, acute and chronic pain, contact dermatitis, atherosclerosis, traumatic arthritis, glomerulonephritis, reperfusion injury, sepsis, bone resorption diseases, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, asthma, stroke, myocardial infarction, thermal injury, adult respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ injury secondary to trauma, dermatoses with acute inflammatory components, acute purulent meningitis, necrotizing enterocolitis, syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis and granulocyte transfusion.

21. The method according to claim 20 wherein the disease is selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Crohn's disease, psoriasis, ulcerative colitis, osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

22. The method according to claim 21 wherein the disease is selected from rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

23. A method of making a compound of the formula(I) according to claim 1, comprising:

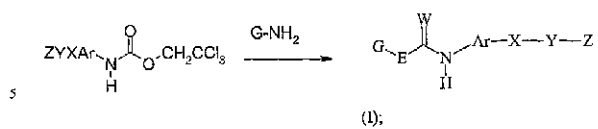
a) reacting an arylamine with 2,2,2-trichloroethylchloroformate in a suitable halogenated solvent with a suitable base at 0 – 85°C for about 2 – 24 hours:



WO 02/096876

PCT/US02/14400

- b) isolating and subsequently reacting the product of step a) with an arylamine shown below in a non-protic anhydrous solvent at 0 – 110°C for about 2 – 24 hours, to produce a compound of the formula (I):



wherein E is N-II, W is O and G, Ar, X, Y and Z are as defined in claim 1.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/US 02/14400
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D213/38 C07D295/18 C07D295/12 A61K31/4427 A61K31/4965 A61P29/00 A61P37/00 C07C275/40 C07D39/26 C07D39/28 C07D307/12 C07D405/12 C07D401/12 C07D207/08 C07D241/24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data have been consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 65139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 21 September 2000 (2000-09-21) claims & US 6 358 945 A 19 March 2002 (2002-03-19) cited in the application	1, 18-22
A	WO 00 18738 A (BROWN GEORGE ROBERT ; ZENECA LTD (GB); BROWN DEARG SUTHERLAND (GB)) 6 April 2000 (2000-04-06) the whole document	1, 18-22
A, P	WO 01 36403 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BREITFELDER STEFFEN (US); HAO MING HO) 25 May 2001 (2001-05-25) the whole document	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document (not published on or after the international filing date) "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of a priority claim or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application not cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2002		30/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 Patentamt 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter. Appl. Application No. PCT/US 02/14400
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D413/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of a claim, claim(s) or other specific feature (to be specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but after the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2000; Tx: 31 651 opo nl; Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	attached application No. PCT/US 02/14400
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 19-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
International Application No. PCT/US 02/14400				
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0055139	A	21-09-2000	AU 2881700 A	04-10-2000
			BG 105880 A	31-05-2002
			BR 0008922 A	15-01-2002
			CN 1349509 T	15-05-2002
			CZ 20013289 A3	16-01-2002
			EP 1165516 A2	02-01-2002
			NO 20014412 A	11-09-2001
			SK 12832001 A3	07-01-2002
			TR 200102817 T2	21-05-2002
			WO 0055139 A2	21-09-2000
			US 6358945 B1	19-03-2002
			US 2002082256 A1	27-06-2002
			US 2002055507 A1	09-05-2002
WO 0018738	A	06-04-2000	AU 6103499 A	17-04-2000
			BR 9913947 A	12-06-2001
			CN 1319092 T	24-10-2001
			EP 1115707 A1	18-07-2001
			WO 0018738 A1	06-04-2000
			JP 2002525358 T	13-08-2002
			NO 20011492 A	23-05-2001
			PL 346854 A1	11-03-2002
			SK 4212001 A3	06-08-2001
			TR 200100840 T2	22-10-2001
WO 0136403	A	25-05-2001	AU 1617901 A	30-05-2001
			EP 1232150 A1	21-08-2002
			WO 0136403 A1	25-05-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4436	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 39/02	A 6 1 P 39/02	
C 0 7 D 213/38	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 213/64	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 295/10	C 0 7 D 295/10	Z
C 0 7 D 295/12	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 307/14	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 307/52	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
(74)代理人 100114007		
弁理士 平山 孝二		
(72)発明者 シリロー ピアー エフ		
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 7 9 8 ウッドベリー ワシントン ロード 1 8 0		
(72)発明者 カムヒ ヴィクター		
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 1 1 ダンベリー チャーコール リッジ ドライブ		
サウス 1 9		
(72)発明者 レーガン ジョン ロビンソン		
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 3 8 ラーチモント ロッキングストーン アヴェニュー		
ー 2 8 7		
(72)発明者 ツアン ミッシェル		

カナダ アルバータ ティー 2 ジェイ 1 セット 1 カルガリー メイプルシャー クレセント サ
ウスイースト 1 0 7 2 3

F ターム(参考) 4C037 CA06 HA23

4C055	AA01	BA01	BA02	BA27	BA42	BB08	BB11	CA02	CA27	DA01
4C063	AA01	BB09	CC12	CC78	CC95	DD10	DD12	EE01		
4C086	AA01	AA03	AA04	BA03	BC17	BC21	BC73	GA02	GA03	GA07
	GA08	GA09	GA12	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA08	ZA16	ZA40
	ZA45	ZA51	ZA59	ZA68	ZA81	ZA89	ZA94	ZA96	ZA97	ZB02
	ZB05	ZB15	ZB35	ZC35	ZC37	ZC41	ZC54			