

(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2005-506350

(P2005-506350A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 471/04

1 0 4 Z

4 C 0 6 5

A 6 1 K 31/437

C 0 7 D 471/04

1 0 7 Z

4 C 0 7 2

A 6 1 K 31/4985

C 0 7 D 471/04

1 2 0

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/4985

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-535792 (P2003-535792)

(86) (22) 出願日 平成14年10月11日 (2002.10.11)

(85) 翻訳文提出日 平成16年4月16日 (2004.4.16)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/032809

(87) 国際公開番号 W02003/032989

(87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)

(31) 優先権主張番号 60/330, 254

(32) 優先日 平成13年10月18日 (2001.10.18)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500091335

ペーリンガー 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 O 6 8
7 7 リッジフィールド リッジバリー
ロード 9 0 0

(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

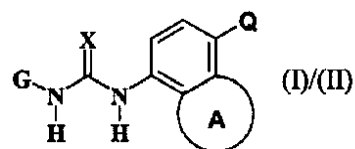
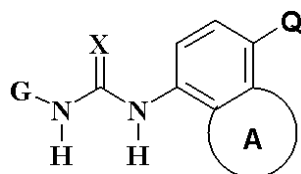
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイトカイン阻害薬としての 1, 4-二置換ベンゾ-縮合尿素化合物

(57) 【要約】

抗炎症薬として作用する式 (I) 及び (II) の化合物が開示される。また、前記化合物の使用及び合成方法が開示される。

【化 1】



(I) / (II)

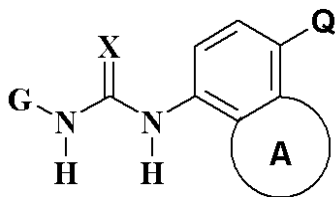
(式中、G、X、A及びQは明細書に記載される。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物又は薬剂的に容認できるその塩、エステル又は異性体。

【化 1】



10

(I)

(式中、

環Aは、

3~5個の炭素原子を含む縮合飽和又は不飽和環であり、ここで環A又はそれが縮合されるフェニル環は、必要により1つ以上の C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アセチル、アロイル、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ、モノ-又はジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $S(O)_m$ 、シアノ、ニトロ又は H_2NSO_2 で置換されていてもよく、

Gは5-員ヘテロアリアル環であり、

ここで、Gは必要により1つ以上の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

20

Qは、

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、インダニル及びインデニルから選ばれる炭素環、

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、テトラヒドロキノリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、

30

ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系であり、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ -又は $>C(O)$ である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる)、ヘテロアリアル C_{0-3} アルキル(ヘテロアリアルはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選ばれる)及びアリアル C_{0-3} アルキルから選ばれ、

40

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR_5R_6$ 又は $NR_5R_6-C(O)-$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、アリアル C_{0-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} ア

50

ルキル又はヘテロシクリルカルボニル（ヘテロシクリルはYについて上に記載されるとおりである）、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル（ヘテロアリールはYについて上に記載されるとおりである）、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニル、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

各 R_1 は、独立に、

分枝又は非分枝 C_{1-10} アルキルであり、1つ以上のC原子は必要により独立に0、N又はS(0)_mで置換されていてもよく、前記 C_{1-10} アルキルは必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよく、

10

又は 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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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）、

20

C_{3-10} 分枝又は非分枝アルケニル（それぞれ必要により1~3の C_{1-5} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル又は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（それぞれ必要により1~3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} アルキニル分枝又は非分枝炭素鎖であり、1つ以上のメチレン基は必要により0、N又はS(0)_mで置換されていてもよく、前記アルキニル基は必要により独立に1又は2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、必要により1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、ニトリル、モルホリノ、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-又はジ(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよく、

30

各 R_2 は、独立に、

必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、分枝又は非分枝 C_{1-4} アルキル-S(0)_m又はフェニル-S(0)_mであり、各 R_3 は独立に C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル又はヘテロシクリル C_{0-6} アルキルであり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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く、

各mは独立に0、1又は2であり、

40

Xは0又はSであるが、但し以下の化合物を除くことを条件とする：

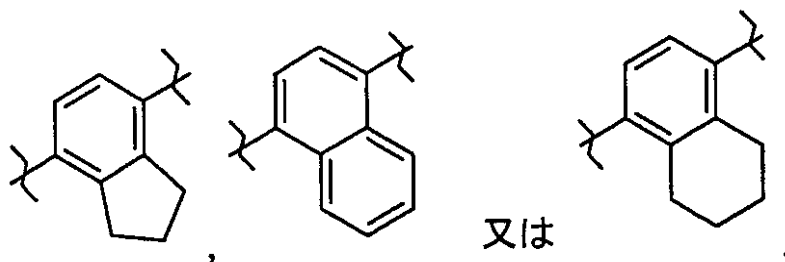
1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-モルホリン-4-イル-インダン-5-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素及び

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ベンジル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素。)

【請求項2】

環A及びそれが縮合されるフェニル環が以下を形成する、請求項1記載の化合物。

【化 2】



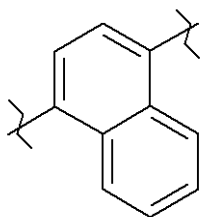
【請求項 3】

10

Gがピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル又はオキサゾリルであり、

ここで、Gは必要により1～3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、環A及びそれが縮合されるフェニル環が、

【化 3】



20

を形成し、

Qが、

ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、プリニル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル及びピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルから選ばれる環系であり、

30

ここで、各Qは必要により1～3のYで置換されていてもよく、

R_1 が、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1～3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよく、

又は R_1 が、

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であり、それぞれ必要により1～3の C_{1-3} アルキル、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く、

40

R_3 が C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル（ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選ばれる）又はヘテロシクリル C_{0-6} アルキル（ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる）であり、それぞれ必要により1～3の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

50

Xが0である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

Gがピロリル、イミダゾリル又はピラゾリルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

各Yが、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ -又は $>C(0)$ である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル(ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びオキサゾリルから選ばれる)、フェニル、ナフチル、ベンジル及びフェネチルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 が、独立に、

水素、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル(ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル(ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R_1 が、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3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、フルオロ、ブromo又はクロロで置換されていてもよく、

R_3 が C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル又はピロリジニルであり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Gが必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよいピラゾリルであり、

Qがイミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル及びピロロ[3,2-c]ピリジニルから選ばれ、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ -又は $>C(0)$ である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ピリジニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル(ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる)、ピリジニル C_{0-3} アルキル、ピリジニルカルボニル、 C_{1-3} アシル、ベンゾイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよい、請求項4記載の化合物。

10

20

30

40

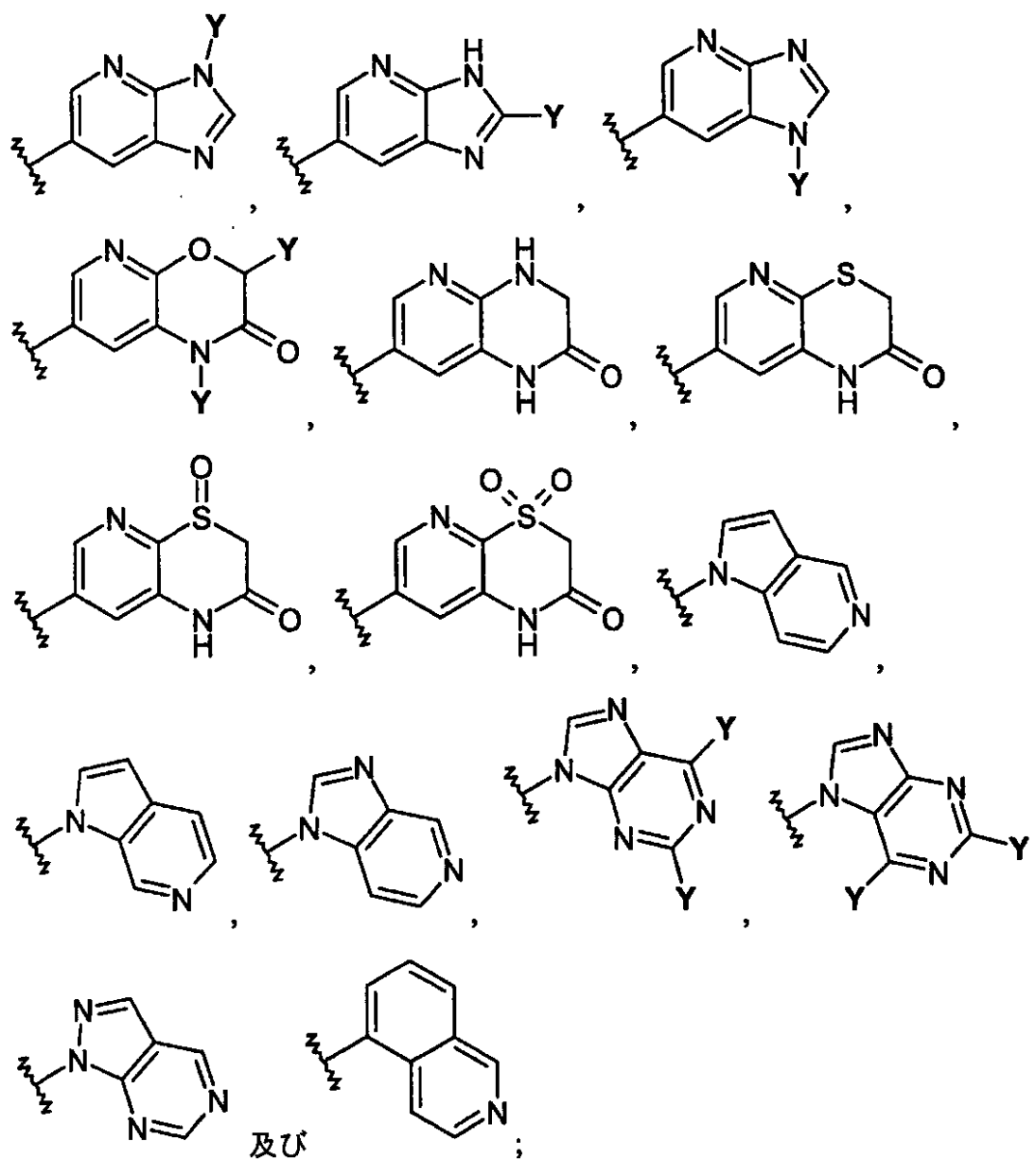
50

【請求項 6】

Gが必要により1～3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよい2H-ピラゾール-3-イルであり、

Qが、

【化 4】



から選ばれ、

R_1 が、

CF_3 、 OCF_3 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2F)_3$ 又は $-CH_2C(CH_3)_3$ であり、

R_3 がフェニル又はベンジルであり、それぞれ必要により1～3の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

Gが、

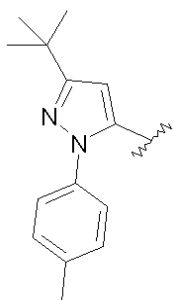
10

20

30

40

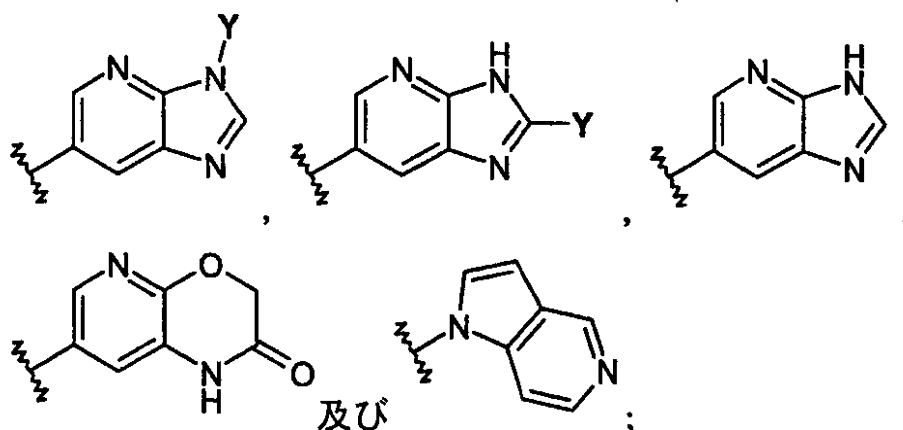
【化 5】



10

であり、
Qが、

【化 6】



20

から選ばれ、
Yが、独立に、

$L-NR_5R_6$ (L は結合又は $-(CH_2)_{1-3}$ -である)、

分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、モルホリニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

各 R_5 又は R_6 が、独立に、

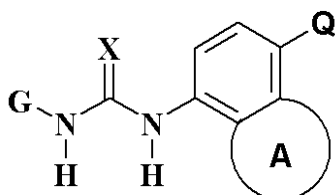
水素、フェニル、ベンジル又は C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキルである、請求項 6 記載の化合物。

30

【請求項 8】

下記式 (II) の化合物又は薬剂的に容認できるその塩、エステル又は異性体。

【化 7】



40

(II)

(式中、

環 A は、

3~5個の炭素原子を含む縮合飽和又は不飽和環であり、ここで環 A 又はそれが縮合されるフェニル環は、必要により1つ以上の C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アセチル、アロイル、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ、モノ-又はジ- $(C_{1-4}$ アルキル)アミノ-S(0)_m、シアノ、ニトロ又は H_2NSO_2 で置換されていてもよく、

50

Gは、

ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選ばれる6-員単環式ヘテロアリール環、

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系、

3-7員炭素環式芳香族環又は非芳香族環であり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

Qは、

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、インダニル及びインデニルから選ばれる炭素環、

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、テトラヒドロキノリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系であり、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (L は結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ -又は $>C(O)$ である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル(ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選ばれる)及びアリール C_{0-3} アルキルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR_5R_6$ 又は $NR_5R_6-C(O)-$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル(ヘテロシクリルはYについて上に記載されるとおりである)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル(ヘテロアリールはYについて上に記載されるとおりである)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニル、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

各 R_1 は、独立に、

分枝又は非分枝 C_{1-10} アルキルであり、1つ以上のC原子は必要により独立にO、N又は $S(O)_m$

10

20

30

40

50

で置換されていてもよく、前記 C_{1-10} アルキルは必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよく、又は R_1 は、

フェニル、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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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）、

10

C_{3-10} 分枝又は非分枝アルケニル（それぞれ必要により1~3の C_{1-5} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル又は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（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい）、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフリル、

オキソ、ニトリル、ハロゲン、又は

20

C_{3-6} アルキニル分枝又は非分枝炭素鎖であり、1つ以上のメチレン基は必要により0、N又は $S(0)_m$ で置換されていてもよく、前記アルキニル基は必要により独立に1又は2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、必要により1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい1つ以上の C_{1-4} アルキル、ニトリル、モルホリノ、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-又はジ(C_{1-3} アルキル)アミノで置換されていてもよく、

各 R_2 は、独立に、

必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、分枝又は非分枝 C_{1-4} アルキル- $S(0)_m$ 又はフェニル- $S(0)_m$ であり、

30

各 R_3 は、独立に、

C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-6} アルキル（それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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）、

アミノ（窒素原子は必要により C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルで一又は二置換されていてもよい）、

J- $S(0)_m$ -NR₇-（窒素原子はGと共有結合的に結合する）、

又は R_3 はJ-NR₇-C(0)-であり、

ここで、

40

R_7 は水素又は C_{1-3} アルキルであり、

Jは、必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルから選ばれ、

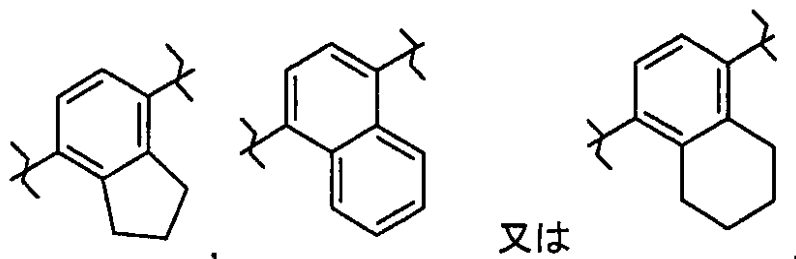
各mは独立に0、1又は2であり、

Xは0又はSである。）

【請求項9】

環A及びそれが縮合されるフェニルが、

【化 8】



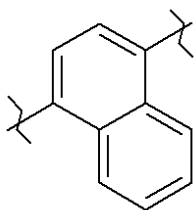
10

を形成する、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Gがピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる6-員単環式ヘテロアリール環、
フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、
ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、
環A及びそれが縮合されるフェニル環が、

【化 9】



20

を形成し、

Qが、

ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、
ベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、
イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、プリニル、インダゾリル、
キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ピ
リド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピロ
ロ[3,2-c]ピリジニル及びピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルから選ばれる環系であり、
ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

30

R_1 が、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシ（それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよい）、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、

又は R_1 が

フェニル、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であり、それ
ぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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く、

40

R_2 が、

ハロゲン、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル又は C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ（それぞれ必
要によりハロゲン化されていてもよい）であり、

R_3 がJ-S(O)_m-NR₇-（窒素原子はGと共有結合的に結合され、Jは必要により1~3のハロゲン
原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテ
ロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルから選ばれる）であり、

50

Xが0である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

Gがピリジニル、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

各Yが、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合又は $-(CH_2)_{1-5}$ -である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル (ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル (ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びオキサゾリルから選ばれる)、フェニル、ナフチル、ベンジル及びフェネチルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 が、独立に、

水素、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル (ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル (ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R_1 が、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3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、フルオロ、プロモ又はクロロで置換されていてもよく、又は R_1 がモルホリニル又はフェニルであり、

R_3 がJ-S(O)_m- NR_7 -であり、窒素原子はGと共有結合的に結合し、ここで、Jは必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル及びアリール C_{0-6} アルキルから選ばれる、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

Gがピリジニル、フェニル、シクロプロピル又はナフチルであり、必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

Qがイミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イソキノリニル、プリニル及びピロロ[3,2-c]ピリジニルから選ばれ、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合又は $-(CH_2)_{1-5}$ -である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル (ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ピリジニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 が、独立に、

水素、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル (ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルから選ばれる)、ピリジニル C_{0-3} アルキル、ピリジニルカルボニル、 C_{1-3} アシル、必要により C_{1-5} アルコキシで置換されていてもよいベンゾイル又

10

20

30

40

50

は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルであり、

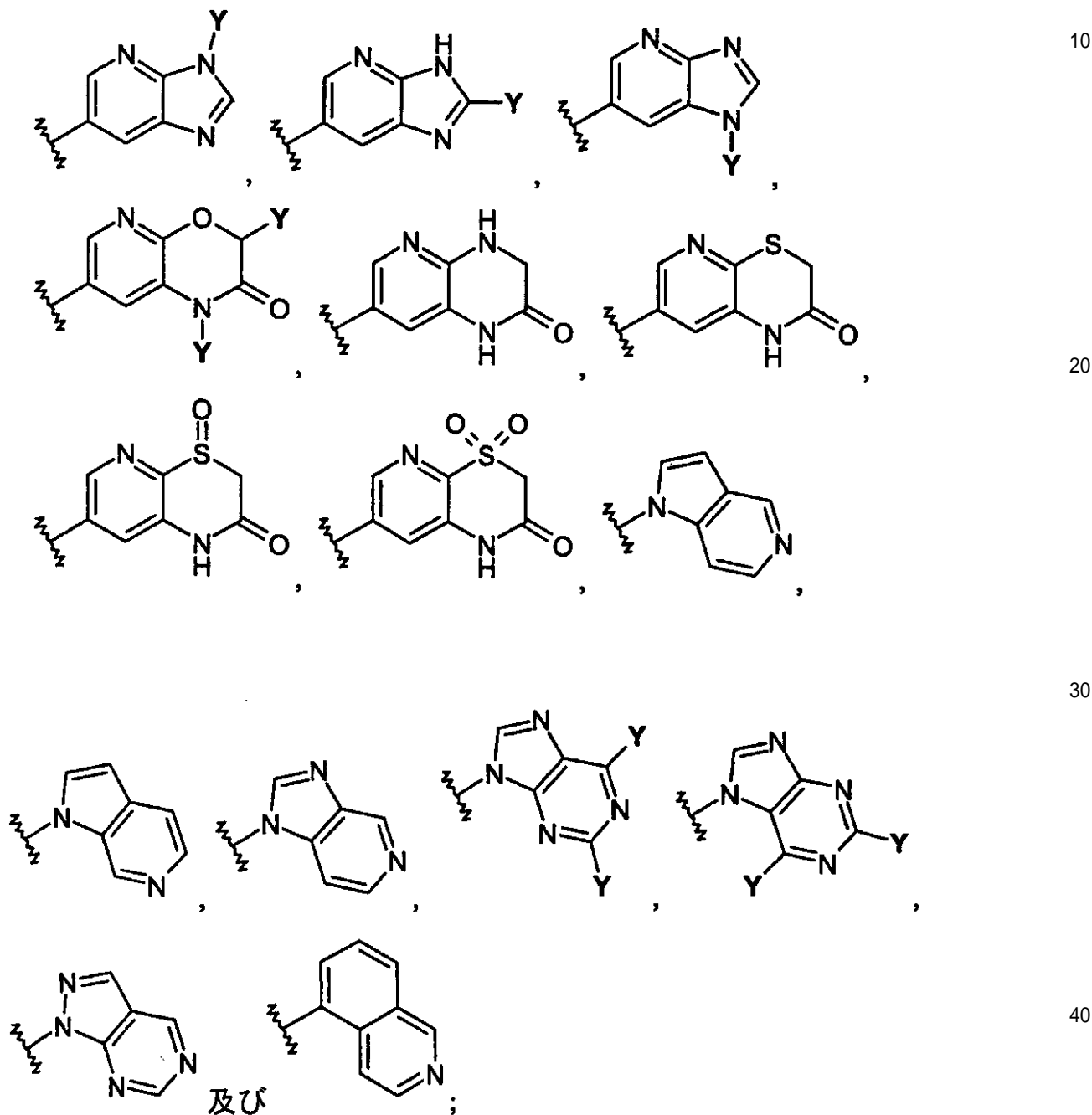
R_7 が水素であり、

Jが必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

Qが、

【化10】



から選られ、

R_1 が、

モルホリニル、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2F)_3$ 又は $-CH_2C(CH_3)_3$ であり、

R_2 が、

クロロ、ブromo、フルオロ、 C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、 CF_3 又は OCF_3 であり、

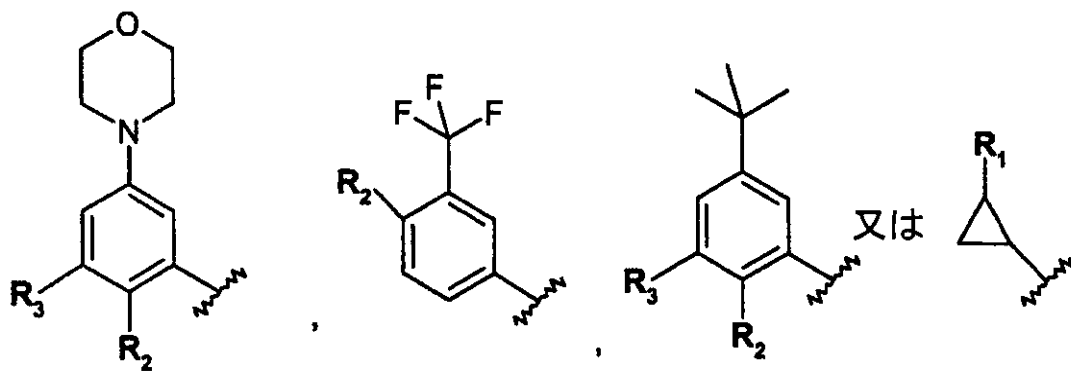
Jが必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである、請求項

1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

Gが、

【化 1 1】



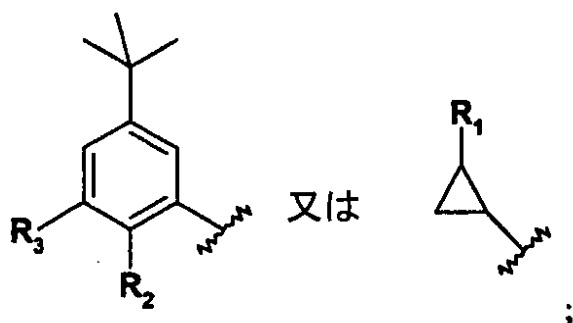
10

である、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

Gが、

【化 1 2】



20

であり、

Yが、独立に、

$L-NR_5R_6$ (L は結合又は $-(CH_2)_{1-3}-$ である)、

分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、モルホリニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ベンジル又は C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキルである、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

以下から選ばれる化合物又は薬剂的に容認されるその塩、エステル又は異性体。

30

1-[4-(3-ベンジル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	10
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ホルホルン-4-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	20
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-lambda-4-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,4,4-トリオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-lambda-6-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド	
N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド	30
N-(3-{3-[4-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド	
N-{5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-ウレイド]-フェニル}-メタンスルホンアミド	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素	
N-{5-tert-ブチル-3-[3-(4-イミダゾ[4,5-c]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}-メタンスルホンアミド	40
N-{5-tert-ブチル-3-[3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-ウレイド]-2-メトキシ-フェニル}-メタンスルホンアミド	

1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ホルホルイン-4-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3-ピリジン-2-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-[4-(1-ベンジル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素	
1-[4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素	10
N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-アセトアミド	
N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド	
N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-ニコチンアミド	
N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタンスルホンアミド	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	20
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ジエチルアミノメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	30
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-[4-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	40

1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-3-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-イソキノリン-5-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素	10
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-プリン-9-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-プリン-7-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素	
1-[4-(6-アミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	20
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-ジメチルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロプロピルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(シクロプロピルメチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	30
1-[4-(6-ベンジルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-プリン-9-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(1-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素	
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロペンチルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	40
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素	

1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロヘキシルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-フラン-3-イルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-ピロリジン-1-イル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-プリン-9-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-エチルアミノ-2-メチル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[2-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロプロピルアミノ-2-メチル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素

10

20

30

【請求項 17】

薬剤的に有効な量の請求項 1、8 又は 16 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 18】

サイトカイン媒介疾病又は状態の治療を必要とする患者に治療上有効な量の請求項 1、8 又は 16 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、サイトカイン媒介疾病又は状態の治療方法。

【請求項 19】

サイトカイン媒介疾病又は状態が喫煙によって生じる肺の急性及び慢性炎症、子宮内膜症、ベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎、脾炎、ライム病、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、敗血症性ショック、変形性関節症、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、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄、糖尿病、トキシックショック症候群、アルツハイマー病、急性及び慢性の痛み、接触性皮膚炎、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、鬱血性心不全、喘息、脳卒中、心筋梗塞症、火傷、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、トラウマに二次的な多臓器障害、急性関節リウマチに伴う皮膚病、急性化膿性髄膜炎、壊死性腸炎及び血液透析に伴って起きる症候群、ロイコフェリシス及び顆粒球輸血から選ばれる、請求項 18 記載の方法。

40

【請求項 20】

疾患がリウマチ様関節炎、変形性関節症、クローン病、乾癬、潰瘍性大腸炎、骨粗鬆症、

50

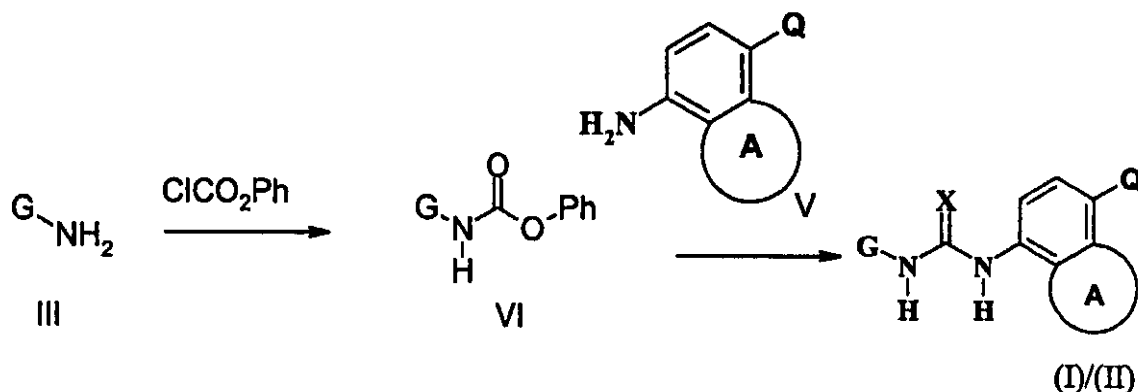
慢性閉塞性肺疾患、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄及び鬱血性心不全から選ばれる、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

式 III のアリールアミンをクロロギ酸アルキル又はアリールと、好適な溶媒中で、必要により好適な塩基の存在下で、0～85 の温度で、2～24時間反応させてカルバマート VI を調製し、

カルバマートとアリールアミン V を、非プロトン性無水溶媒中で、0～110 で、2～24時間反応させて式 I 又は II の生成物を調製することを含む請求項 1 記載の化合物の製造方法。

【化 13】



(式中、式 I 又は II の G、X、A 及び Q は請求項 1 に記載される。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

出願日

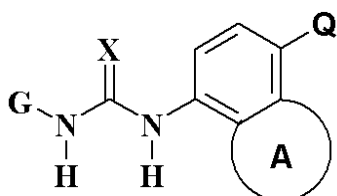
本出願は 2001 年 10 月 18 日に出願された米国仮出願番号 60/330,254 の利益を主張する。

【0002】

発明の技術分野

本発明は下記式 (I) 及び (II) の 1,4-二置換ベンゾ-縮合尿素化合物に関する。

【化 1】



(I) / (II)

(式中、G、X、A 及び Q は以下で定義される。)

本発明の化合物は炎症プロセスに関係するサイトカインの産生を阻害し、従って慢性炎症性疾患等の炎症に関する疾病及び病理学的状態を治療するのに有効である。本発明は、また前記化合物を調製する方法及び前記化合物を含む医薬組成物に関する。

【0003】

発明の背景

腫瘍壊死因子 (TNF) 及びインターロイキン (IL-1) は、ひとまとめにして炎症誘発性サイトカインと呼ばれる重要な生物学的存在である。これらは、他のいくつかの関連する分子とともに、病原菌の免疫学的認識に関連した炎症反応を媒介する。炎症反応は病原体感染を制限及び調節する重要な役割を果たす。

【0004】

炎症誘発性サイトカインの高められたレベルは、またトキシックショック症候群、慢性関

10

20

30

40

50

節リウマチ、変形性関節症、糖尿病及び炎症性腸疾患等の多くの自己免疫疾患と関係している (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51)。これらの疾病において、炎症の慢性上昇は観測された多くの病理生態学を悪化又は生じさせる。例えば、リウマチ様滑膜組織は、軟骨及び骨への破壊を生じる炎症細胞により侵入される (Koch, A.E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28-38)。研究は、サイトカインによって媒介される炎症変化が経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄の病原性に関連するかもしれないことを示唆する (Tashiro, H., et al., 2001 Mar, Coron. Artery Dis. 12 (2): 107-13)。これらの疾病における潜在的な薬物介入の重要かつ容認される治療上のアプローチは、TNF (その分泌性無細胞型でTNFとも呼ばれる。) 及びIL-1等の炎症誘発性サイトカインの減少である。多くの抗-サイトカイン治療は、現在臨床試験中である。有効性は、多くの自己免疫疾患においてTNFに対して作られるモノクローナル抗体により示されている (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997)。これらは慢性関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎の治療を含む (Rankin, E.C.C., et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334-342及びStack, W.A., et al., 1997, Lancet 349: 521-524)。モノクローナル抗体は、可溶性TNF及び膜結合TNFの両方と結合することによって機能すると考えられる。

10

【0005】

TNFと相互作用する可溶性TNF受容体は操作されている。前記アプローチは、TNFに対して作られるモノクローナル抗体について上述されたものと同様であり、両方の薬剤は可溶性TNFと結合し、従ってその濃度を低くする。この構成の1つのバージョンは、Enbrel (Immunex, シアトル, WA) と呼ばれ、最近慢性関節リウマチの治療のための第3相臨床試験で有効性が示された (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240)。TNF受容体の別のバージョン、Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., ナットレー, NJ) は、アレルギー性肺炎症及び急性肺障害の種々の動物モデルで有効性を示した。Ro 45-2081は、重鎖IgG1遺伝子のヒンジ領域と縮合し、かつ真核細胞で発現される可溶性55kDaヒトTNF受容体から構成される組換えキメラ分子である (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143)。

20

【0006】

IL-1は多くの疾病プロセスにおける免疫学的エフェクター分子として関係している。IL-1受容体拮抗薬 (IL-1ra) は、ヒトの臨床試験において調べられている。有効性は慢性関節リウマチの治療について示されている (Antril, Amgen)。第3相ヒト臨床試験において、IL-1raは敗血症ショック症候群の患者における死亡率を下げた (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492)。変形性関節症は関節軟骨の破壊を特徴とする遅い進行性疾患である。IL-1は骨液及び骨関節炎の関節の軟骨マトリックスにおいて検出される。IL-1の拮抗薬は、関節炎の種々の実験モデルにおける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)。酸化窒素 (NO) は血管性高血圧症、神経伝達及び免疫機能の介在物質であり、最近骨再構築の調節における重要な効果を有することが示された。IL-1及びTNF等のサイトカインはNO生成の強力な刺激剤である。NOは骨芽細胞及び破骨細胞系列の細胞への影響を有する骨における重要な調節分子である (Evans, et al., 1996, J Bone Miner. Res. 11, 300)。インスリン依存性糖尿病を引き起こす 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等のその他のエフェクターによって媒介される場合がある。IL-1はシクロオキシゲナーゼII及び誘発性酸化窒素シンセターゼ発現のレベルを調節することによってこのプロセスを成し遂げることができる (McDaniel et al., 1996, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 211, 24)。

30

40

【0007】

サイトカイン産生の阻害剤は、誘発性シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 発現をブロック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、炎症の原因であるシクロオキシゲナーゼのアイソフォームであることが考えられる (M.K. O'Ban

50

ion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888.)。従って、IL-1等のサイトカインの阻害剤は、現在知られたNSAID等のCOX阻害剤により治療される前記疾病に対して有効性を示すことが期待される。これらの疾病には、急性及び慢性の痛み並びに炎症及び心疾患の症状が含まれる。

【0008】

いくつかのサイトカインの上昇は、進行中の炎症性腸疾患（IBD）で示されている。腸性IL-1及びIL-1raの粘膜不均衡はIBDの患者で生じる。内因性IL-1raの不十分な産生はIBDの病原性に寄与する場合がある（Cominelli, et al., 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10, 49）。アルツハイマー病は、海馬領域全体のβ-アミロイドタンパク質沈着の生成、神経原線維変化及びコリン作用性機能障害によって特徴付けられる。アルツハイマー病で見られる構造上及び代謝性損傷は、おそらくIL-1の持続的な上昇による（Holden, et al., 1995, Med. Hypotheses, 45, 559）。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の病原性におけるIL-1の役割は明らかにされている。IL-1raは、HIV感染の病理生理学における急性炎症に伴う諸現象及び異なる疾病段階との明らかな関係を示した（Kreuzer, et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 54）。IL-1及びTNFは、両方とも歯周病に関係する。歯周病に関する破壊プロセスは、IL-1及びTNFの両方の非制御による場合がある（Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266）。

10

【0009】

TNF 及びIL-1 等の炎症誘発性サイトカインは、また敗血症性ショック及び関連した心肺機能障害、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）及び多臓器障害の重要な介在物質である。病院にいる敗血症患者の研究において、相関はTNF 及びIL-6レベルと敗血症合併症との間に見られる（Terregino et al., 2000, Ann. Emerg. Med. 35, 26）。TNF は、またHIV感染に関する悪液質及び筋肉分解に関係している（Lahdiverta et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289）。肥満症は、感染、糖尿病及び心疾患の発生の増加と関係している。TNF 発現の異常は上記状態のそれぞれについて知られている（Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57）。高められたレベルのTNF は拒食症及び神経性大食症等のその他の摂食関連疾病に関係するといわれている。病態生理学的に対等なものは拒食症と悪液質の間に引かれる（Holden, et al., 1996, Med. Hypotheses 47, 423）。TNF 産生の阻害剤であるHU-211は、実験モデルにおけるクローズド脳損傷の結果を改善することが示された（Shohami, et al., 1997, J. Neuroimmunol. 72, 169）。アテローム性動脈硬化症は炎症成分を有することが知られ、IL-1及びTNF等のサイトカインは疾病を促進することが示唆されている。動物モデルにおいて、IL-1受容体拮抗薬は脂肪線条形成を阻害することが分かった（Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242）。

20

30

【0010】

TNF レベルは慢性閉塞性肺疾患の患者の気道で上昇し、この疾患の病原性に寄与する場合がある（M.A. Higham et al., 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281）。循環TNF は、またこの疾患に関係した減量に寄与する場合がある（N. Takabatake et al., 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161 (4 Pt 1), 1179）。上昇したTNF レベルは、また鬱血性心不全に関連していることが分かり、そのレベルは疾病の深刻さと関連付けられる（A.M. Feldman et al., 2000, J. Amer. College of Cardiology, 35, 537）。さらに、TNF は、肺（Borjesson et al., 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12）、腎臓（Lema y et al., 2000, Transplantation, 69, 959）、及び神経系（Mitsui et al., 1999, Brain Res., 844, 192）における再灌流障害に関係付けられた。

40

【0011】

TNF は、また強力な破骨細胞形成剤（osteoclastogenic agent）であり、骨吸収及び骨吸収に関する疾病に関連する（Abu-Amer et al., 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307）。また、外傷性関節炎の患者の軟骨細胞で高く発現されることが分かった（Melchiorri et al., 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165）。TNF は、また糸球体腎炎の発生において重要な役割を果たすことが示された（Le Hir et al., 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625）。

50

【0012】

誘発性酸化窒素シンセターゼ (iNOS) の異常発現は自然発生高血圧ラットにおける高血圧症に関係する (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643)。IL-1はiNOSの発現において役割を有し、従って高血圧症の病原性においても役割を有する (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867)。

【0013】

IL-1は、またIL-1ブロッカーによって阻害できたラットにおいてブドウ膜炎を誘導することが分かった (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31)。IL-1、TNF及びGM-CSFを含むサイトカインは、急性骨髄性白血病芽細胞の増殖を刺激することが示された (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65)。IL-1は、刺激性及びアレルギー性接触性皮膚炎の発生に必須であることが示された。上皮 (epicutaneous) 感作は、アレルギーの上皮適用前抗-IL-1モノクローナル抗体投与によって抑制できる (Muller, et al., 1996, Am. J. Contact Dermat. 7, 177)。IL-1をノックアウトしたマウスから得られるデータは、このサイトカインについて発熱の重要な関与を示す (Kluger et al., 1998, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 25, 141)。TNF、IL-1、IL-6及びIL-8を含む種々のサイトカインは、発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、細胞性異化亢進並びに多発性内分泌及び酵素反応において定型化される急性期反応を開始する (Beisel, 1995, Am. J. Clin. Nutr. 62, 813)。これらの炎症性サイトカインの産生は、引き続いて急速なトラウマ又は病原菌侵入を生じる。

10

【0014】

その他の炎症誘発性サイトカインは種々の疾病状態と関連がある。IL-8は好中球の炎症又は障害の部位への流入と関係する。IL-8に対するブロッキング抗体は、急性炎症時の好中球関連組織障害におけるIL-8の役割を示した (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482)。従って、IL-8産生の阻害剤は、脳卒中及び心筋梗塞症等の好中球によって主に媒介される疾病、単独又は続く血栓溶解療法、火傷 (thermal injury)、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、トラウマに二次的な多臓器障害 (multiple organ injury secondary to trauma)、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分による皮膚疾患、急性化膿性髄膜炎又はその他の中枢神経系疾患、血液透析、ロイコフェリシス (leukopheresis)、顆粒球輸血関連シンドローム、及び壊死性腸炎の治療に有用であるかもしれない。

20

ライノウイルスは、急性鼻炎等の徴候性疾病を生じる種々の炎症誘発性サイトカイン、主にIL-8の産生を誘発する (Winther et al., 1998, Am. J. Rhinol. 12, 17)。

30

IL-8によってもたらされるその他の疾病としては、心筋虚血及び再灌流、炎症性腸疾患等多くのものが挙げられる。

【0015】

炎症誘発性サイトカインIL-6は急性期反応に関係する。IL-6は、多発性骨髄腫及び関連プラズマ細胞疾患等の腫瘍学的疾病における増殖因子である (Treon, et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42)。また、中枢神経系内の炎症の重要な介在物質であることが示された。高められたレベルのIL-6は、AIDS痴呆コンプレックス、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNSトラウマ並びにウイルス性及び細菌性髄膜炎等の種々の神経学的疾病で見られる (Gruol, et al., 1997, Molecular Neurobiology 15: 307)。IL-6は、また骨粗鬆症において重要な役割を果たす。マウスモデルにおいて、骨吸収をもたらし、破骨細胞活性を誘発することが示された (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487)。顕著なサイトカインの差、例えばIL-6レベルは、正常な骨及びパジェット病の患者からの骨の破骨細胞の間にインビボで存在する (Mills, et al., 1997, Calcif. Tissue Int. 61, 16)。サイトカインの数は、癌悪液質に関係することが示された。悪液質の重要なパラメータの重症度は、抗IL-6抗体又はIL-6受容体拮抗薬による治療によって低減することができる (Strassmann, et al., 1995, Cytokines Mol. Ther. 1, 107)。インフルエンザ等のいくつかの感染症は、症状形成及び宿主防衛における重要な因子としてIL-6及びIFN を示す (Hayden, et al., 1998, J. Clin. Invest. 101, 643)。IL-6の過剰発現は、多発性骨髄腫、慢性関節リウマ

40

50

チ、キャッスルマン病、乾癬及び閉経後の骨粗鬆症等の多くの疾病の病態に関係している (Simpson, et al., 1997, Protein Sci. 6, 929)。IL-6, 及びTNF等のサイトカインの産生を妨げる化合物は、マウスにおいて受身皮膚アナフィラキシーをブロックするのに有効であった (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050)。

【0016】

GM-CSFは、多くの治療上疾病に関連する別の炎症誘発性サイトカインである。それは、幹細胞の増殖及び分化に影響を及ぼすのみならず、急性及び慢性炎症に関係するその他のいくつかの細胞を調節する。GM-CSFによる治療は、熱傷創治癒、皮膚移植回復 (resolution) 並びに細胞分裂停止及び放射線治療誘導粘膜炎等の多くの疾病状態において試みられた (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149)。GM-CSFは、またAIDS治療に関するマクロファージ系統の細胞におけるヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製において役割を果たすように思われる (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41)。気管支喘息は、肺における炎症プロセスによって特徴付けられる。関連するサイトカインとしては、特にGM-CSFが挙げられる (Lee, 1998, J. R. Coll. Physicians Lond 32, 56)。

10

【0017】

インターフェロン (IFN) は多くの疾病に結び付けられている。それは、移植片対宿主疾患の中心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、患者は急性骨髄性白血病で診断された。末梢血サイトカインの選及分析はGM-CSF及びIFN の高められたレベルを明らかにした。これらの高められたレベルは末梢血の白血球数の上昇と一致した (Burke, et al., 1995, Leuk. Lymphoma. 19, 173)。インスリン依存性糖尿病 (Type 1) の発生はT-細胞産生IFN の脾島細胞における蓄積と関係付けられる (Ablumunits, et al., 1998, J. Autoimmun. 11, 73)。TNF、IL-2及びIL-6に加えてIFN は、多発性硬化症 (MS) 及びAIDS痴呆コンプレックス等の疾病について、中枢神経系の傷害の発生前に最も末梢性のT-細胞の活性化をもたらす (Martino et al., 1998, Ann. Neurol. 43, 340)。アテローム硬化性障害は、心筋梗塞及び脳梗塞をもたらす得る動脈疾患を生じる。多くの活性化免疫細胞はこれらの傷害、主にT-細胞及びマクロファージに存在する。これらの細胞は、TNF、IL-1及びIFN 等の多くの炎症誘発性サイトカインを産生する。これらのサイトカインは、アテローム硬化性障害を生じる周囲の血管平滑筋細胞のアポトーシス又はプログラム細胞死の促進に関すると考えられる (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl. 12, 76)。アレルギー患者は、クロスズメバチの毒液を投与された後IFN に特異的なmRNAを産生する (Bonay, et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 342)。IFN 等の多くのサイトカインの発現は、アトピー性皮膚炎におけるIFN の役割を示す遅延型過敏症反応後に増加することが示されている (Szepietowski, et al., 1997, Br. J. Dermatol. 137, 195)。組織病理学及び免疫組織学研究は、致命的な脳マラリアの場合に行われた。他のサイトカインに対する高められたIFN の証拠はこの疾病における役割を示すことが観測された (Udomsangpetch et al., 1997, Am. J. Trop. Med. Hyg. 57, 501)。種々の感染症の発生におけるフリーラジカル種の重要性が証明されている。酸化窒素合成経路は、IFN 等の炎症誘発性サイトカインの誘発を介してある種のウイルスによる感染に応答して活性化される (Akaike, et al., 1998, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217, 64)。慢性的にB型肝炎 (HBV) に感染した患者は、肝硬変及び肝臓癌を生じ得る。HBVトランスジェニックマウスにおけるウイルス遺伝子発現及び複製は、IFN 、TNF及びIL-2によって媒介される転写後のメカニズムによって抑制され得る (Chisari, et al., 1995, Springer Semin. Immunopathol. 17, 261)。IFN は、サイトカイン誘導性骨吸収を選択的に抑制できる。骨再構築における重要な調節分子である酸化窒素 (NO) の仲介によってこれを行うようである。NOは、慢性関節リウマチ、腫瘍関連骨溶解及び閉経後の骨粗鬆症等の疾病について骨疾患のメディエーターとして関係しているかもしれない (Evans, et al., 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依存産生が早期寄生虫増殖の調節において重要であることを示した。このプロセスは酸化窒素とは無関係であるが、

20

30

40

50

慢性的感染の調節はNO依存性であると考えられる (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355)。NOは重要な血管拡張薬であり、確かな証拠は心血管ショックにおけるその役割について存在する (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277)。IFN は、おそらくTH1表現型のCD4+リンパ球の仲介によるクローン病及び炎症性腸疾患 (IBD) 等の疾病における慢性的な腸の炎症の進行に必要である (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43)。血清IgEの高められたレベルは、気管支喘息及びアトピー性皮膚炎等の種々のアトピー性疾患と関係がある。IFN のレベルは、アトピー性患者におけるIFN の役割を示唆する血清IgEと負の関係を有した (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74)。

【0018】

WO 01/01986には、TNF- α を阻害する能力を有するといわれている特定の化合物が開示されている。開示された特定の阻害剤は、以下に開示される本出願で開示される新規化合物と構造的に区別される。WO 01/01986に開示されるある種の化合物は、以下の疾病の治療に有効であることが示される：HIV感染に関する痴呆、緑内障、視神経症、視神経炎、網膜虚血、レーザー誘導視神経損傷 (laser induced optic damage)、外科又はトラウマ-誘導増殖性硝子体網膜症、脳虚血、低酸素-虚血、低血糖症、ドウモイ酸 (domoic acid) 中毒、酸素欠乏症、一酸化炭素又はマンガン又はシアン化物中毒、ハンチントン病、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、頭及び脊髄損傷、発作、癲癇、オリブ橋小脳萎縮症、神経障害性疼痛シンドローム、糖尿病性ニューロパチー、HIV-関連ニューロパチー、MERRF及びMELASシンドローム、レーバー疾患、ウェルニッケ脳症、レットシンドローム、ホモシスチン尿症、高プロリン血症 (hyperprolinemia)、高ホモシスチン血症 (hyperhomocysteinemia)、非ケトン性高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸アミノ酸尿症 (hydroxybutyric aminoaciduria)、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、複合システム疾患、鉛脳症、トゥーレット症候群、肝性脳症、薬物嗜癖、薬物耐性、薬物依存症、うつ病、不安症及び精神分裂病。WO 02/32862には、TNF 等の炎症誘発性サイトカインの阻害剤がタバコの煙等の煙の吸入によって生じる肺の急性及び慢性炎症の治療に有用であることが開示されている。TNF 拮抗薬は、また明らかに子宮内膜症の治療に有用である (EP 1022027 A1参照)。インフリキシマブは、またRAの臨床試験において、ベーチェット病、ブドウ膜炎及び強直性脊椎炎等の種々の炎症性疾患を治療するのに有効であることが示されている。膵炎は、また炎症性介在物質産生によって調節されるかもしれない (J Surg Res 2000 May 15 90 (2) 95-101; Shock 1998 Sep. 10 (3) :160-75参照)。p38MAPキナーゼ経路は、ライム病ボレリア-誘発炎症において役割を果たし、ライム病薬によって誘導される炎症の治療に有用であるかもしれない (Anguita, J. et. al., The Journal of Immunology, 2002, 168:63526357)。

【0019】

1つ以上の前述の炎症性サイトカイン放出を調節する化合物は、これらのサイトカインの放出に関係した疾病の治療に有用である。例えば、WO 98/52558には、サイトカイン媒介疾病の治療に有用であることが示されるヘテロアリアル尿素化合物が開示される。WO 99/23091には、抗-炎症性剤として有用である尿素化合物の別のクラスが開示される。WO 99/32463は、アリアル尿素及びサイトカイン疾患及び蛋白質分解酵素媒介疾患の治療におけるその使用に関する。WO 00/41698には、p38 MAPキナーゼ疾患の治療に有用であると言われるアリアル尿素が開示される。

米国特許第5,162,360号には、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と記載されるN-置換アリアル-N'-ヘテロ環置換尿素化合物が開示される。上記研究は、サイトカイン産生の阻害が種々の疾病状態の治療に有益である原理を支持する。いくつかの蛋白質治療は、特定の疾病の発生を遅らせ、特定の疾病における使用を認められている。蛋白質治療は生産費用がかかり、バイオアベイラビリティ及び安定性の問題を有する。従って、効果 (薬物動態学的及び安全性) を最適化してサイトカイン産生の新規の分子量の小さい分子阻害剤が必要とされる。

本出願で引用されたすべての引用文献は、その全内容が本明細書に組み込まれるものとす

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 2 0 】

発明の要約

上述の研究は、サイトカイン産生の阻害が種々の疾病状態の治療に有益である原理を支持する。

従って、本発明の目的は、インターロイキン-1及び腫瘍壊死因子等の炎症性サイトカインの放出を阻害する化合物を提供することである。

本発明の別の目的は、本発明の新規化合物を用いて、慢性炎症性疾患等の炎症に関する疾病及び病的状態を治療する方法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、上述の新規化合物の調製方法を提供することである。

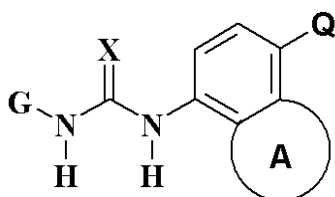
10

【 0 0 2 1 】

発明の詳細な説明

本発明の第1の広範な一般的な局面において、下記式 (I) の化合物又は薬剂的に容認できるその誘導体が提供される。

【 化 2 】



20

(I)

【 0 0 2 2 】

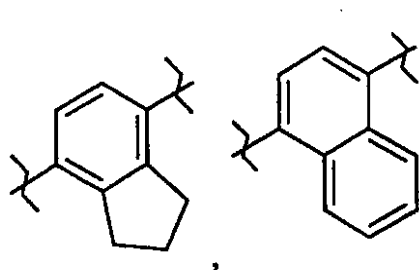
環Aは、

3～5個の炭素原子を含む縮合飽和又は不飽和環であり（ここで環A又はそれが縮合されるフェニル環は、必要により1つ以上の C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アセチル、アロイル、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、モノ-又はジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ- $S(O)_m$ 、シアノ、ニトロ又は H_2NSO_2 で置換されていてもよい）、

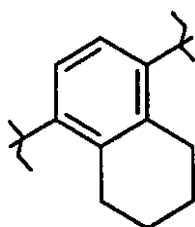
好ましい式 (I) の化合物は、環A及びそれが縮合されるフェニル環が以下を形成するものであり、

30

【 化 3 】



又は



;

40

【 0 0 2 3 】

Gは5-員ヘテロアリアル環であり、

ここで、Gは必要により1つ以上の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

Qは、

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、インダニル及びインデニルから選ばれる炭素環、

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリ

50

ニル、プリニル、テトラヒドロキノリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系であり、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ -又は $>C(O)$ である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、
10
ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル(ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選ばれる)及びアリール C_{0-3} アルキルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR_5R_6$ 又は $NR_5R_6-C(O)-$ で置換されていてもよく
20

、各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル(ヘテロシクリルはYについて上に記載されるとおりである)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル(ヘテロアリールはYについて上に記載されるとおりである)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝若しくは非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニル、モノ又はジ- C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ- C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

各 R_1 は、独立に、

分枝又は非分枝 C_{1-10} アルキルであり(1つ以上のC原子は必要により独立に0、N又は $S(O)_m$ で置換されていてもよく、前記 C_{1-10} アルキルは必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよい)、
又は 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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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、
40
シクロペンタニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニル(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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} 分枝又は非分枝アルケニル(それぞれ必要により1~3の C_{1-5} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル又は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、ビシクロヘキセニル又はビシクロヘプテニル(それぞれ必要により1~3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} アルキニル分枝又は非分枝炭素鎖(1つ以上のメチレン基は必要により0、N又は $S(O)_m$
50

で置換されていてもよく、前記アルキニル基は必要により独立に1又は2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、必要により1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、ニトリル、モルホリノ、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-又はジ(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_2 は、独立に、

必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、分枝又は非分枝 C_{1-4} アルキル-S(O) $_m$ 又はフェニル-S(O) $_m$ であり、
各 R_3 は、独立に、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル又はヘテロシクリル C_{0-6} アルキルであり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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く、
各 m は、独立に、0、1又は2であり、

Xは0又はSであるが、但し以下の化合物を除くことを条件とする：

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

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(3-ベンジル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)ナフタレン-1-イル]-尿素。

【0024】

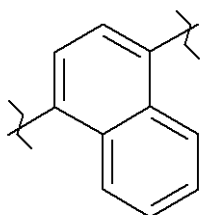
本発明の一の実施態様において、上記第1の一般的な実施態様に記載される式(I)の化合物が提供され、ここで、

Gはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル又はオキサゾリルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

環A及びそれが縮合されるフェニル環は、

【化4】



【0025】

を形成し、

Qは、

ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、プリニル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル及びピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルから選ばれる環系であり、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

R_1 は、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよく、

又は R_1 は、

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であり、それぞれ必要に

10

20

30

40

50

より1~3の C_{1-3} アルキル、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く、

R_3 は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル（ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルから選ばれる）又はヘテロシクリル C_{0-6} アルキル（ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる）であり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

Xは0である。

【0026】

本発明の別の実施態様において、上記実施態様に記載された式（I）の化合物が提供され、ここで、

Gはピロリル、イミダゾリル又はピラゾリルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ （Lは結合、 $-(CH_2)_{1-5}$ 又は $>C(O)$ である）、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルキル(OH)、 C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル（ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる）、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル（ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びオキサゾリルから選ばれる）、フェニル、ナフチル、ベンジル及びフェネチルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル（ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる）、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル（ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる）、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R_1 は、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3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、フルオロ、ブromo又はクロロで置換されていてもよく、

R_3 は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル又はピロリジニルであり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい。

【0027】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載された式（I）の化合物が提供され、ここで、

Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよいピラゾリルであり、

Qはイミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル及びピロロ[3,2-c]ピリジニルから選ばれ、

10

20

30

40

50

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、
各Yは、独立に、

L-NR₅R₆ (Lは結合、-(CH₂)₁₋₅-又は>C(O)である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝C₁₋₅アルキル、ヘテロシクリルC₀₋₃アルキル (ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ピリジニルC₀₋₃アルキル又はベンジルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₄アシル又は-NR₅R₆で置換されていてもよく、

各R₅又はR₆は、独立に、

水素、フェニル、ベンジル、C₃₋₆シクロアルキルC₀₋₃アルキル、ヘテロシクリルC₀₋₃アルキル又はヘテロシクリルカルボニル (ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる)、ピリジニルC₀₋₃アルキル、ピリジニルカルボニル、C₁₋₃アシル、ベンゾイル又はC₁₋₆分枝又は非分枝アルキルであり、各R₅又はR₆は必要によりC₁₋₅アルコキシ、モノ又はジC₁₋₃アルキルアミノ、モノ又はジC₁₋₃アルキルスルホニルアミノ又はC₁₋₃アルキルスルホニルで置換されていてもよい。

10

【0028】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(I)の化合物が提供され、ここで、

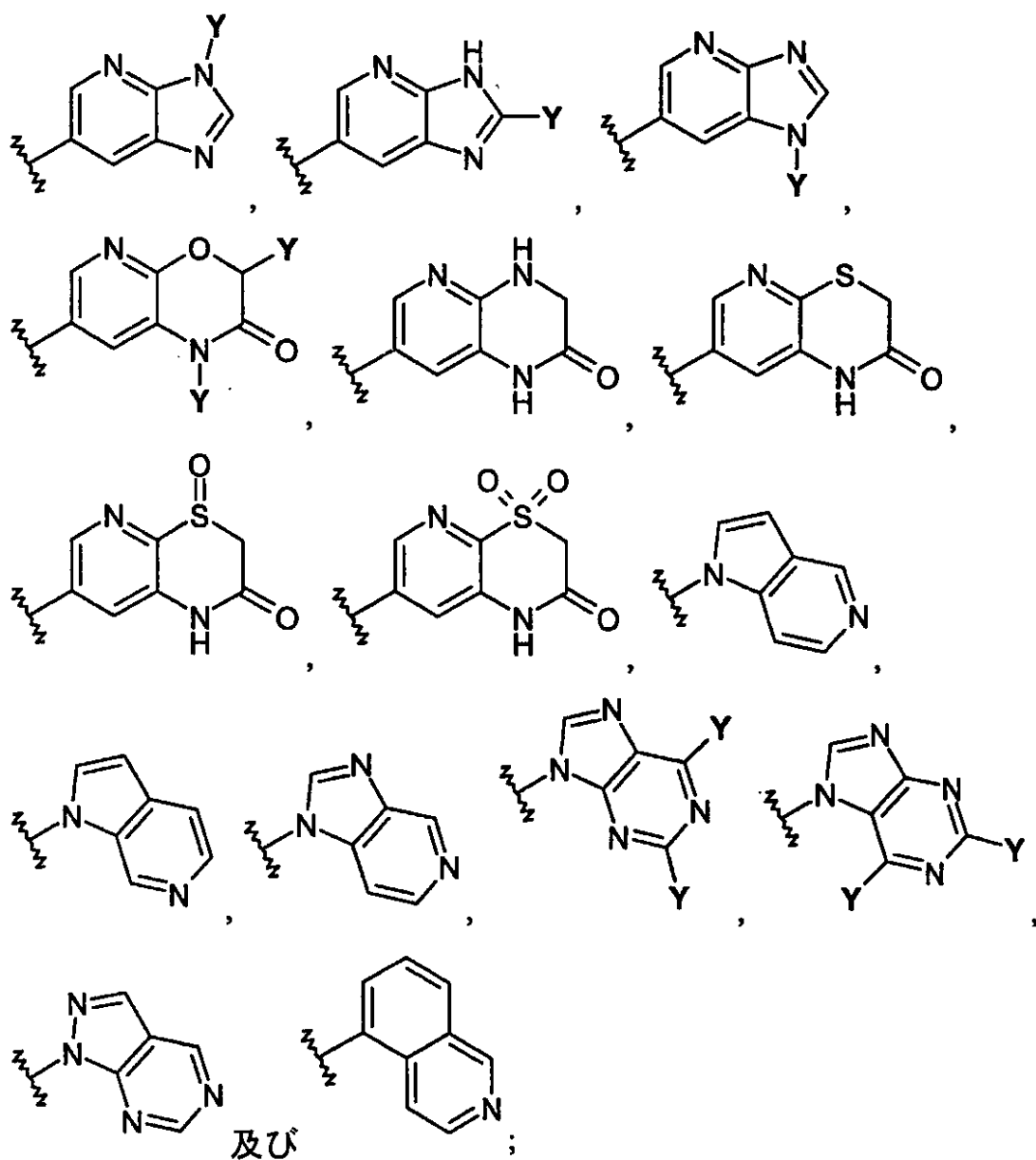
Gは必要により1~3のR₁、R₂又はR₃で置換されていてもよい2H-ピラゾール-3-イルであり

20

、

Qは、

【化5】



【 0 0 2 9 】

から選ばれ、

R_1 は、

CF_3 、 OCF_3 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2F)_3$ 又は $-CH_2C(CH_3)_3$ であり、

R_3 はフェニル又はベンジルであり、それぞれ必要により 1～3 の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式 (I) の化合物が提供され、ここで、

G は、

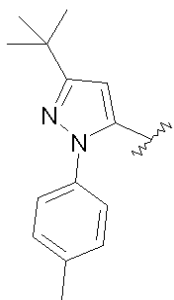
【 化 6 】

10

20

30

40



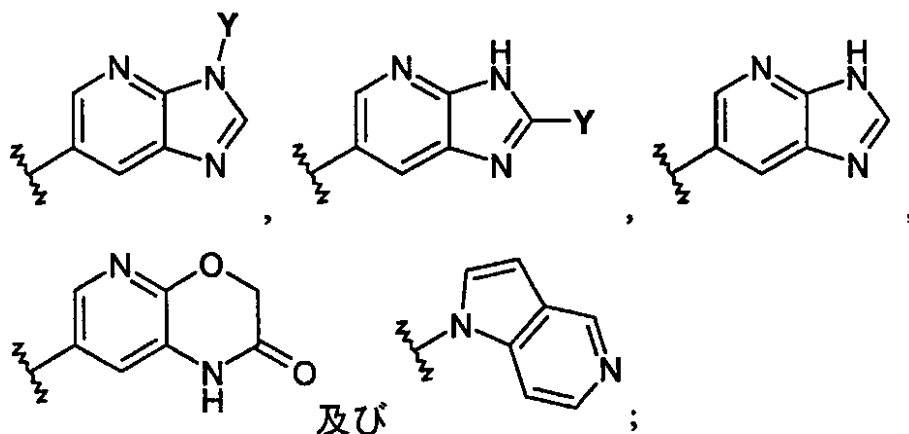
【 0 0 3 1 】

10

であり、

Qは、

【 化 7 】



20

【 0 0 3 2 】

から選ばれ、

Yは、独立に、

L-NR₅R₆ (Lは結合又は -(CH₂)₁₋₃ -である)、

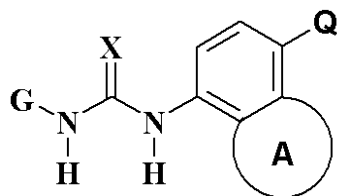
30

分枝又は非分枝C₁₋₅アルキル、モルホリニルC₀₋₃アルキル又はベンジルから選ばれ、各R₅又はR₆が、独立に、水素、フェニル、ベンジル又はC₃₋₆シクロアルキルC₀₋₃アルキルである。

【 0 0 3 3 】

本発明の第2の広範な一般的な局面において、下記式(II)の化合物又は薬剂的に容認できるその誘導体が提供される。

【 化 8 】



40

(II)

【 0 0 3 4 】

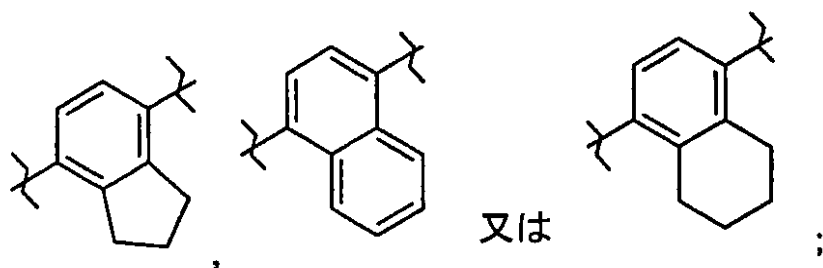
環Aは、

3~5個の炭素原子を含む縮合飽和又は不飽和環であり(ここで環A又はそれが縮合されるフェニル環は、必要により1つ以上のC₁₋₆分枝又は非分枝アルキル、アセチル、アロイル、C₁₋₆分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、フェニルスルホニル、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、モノ-又はジ-(C₁₋₄アルキ

50

ル)アミノ-S(0)_m、シアノ、ニトロ又はH₂NSO₂で置換されていてもよい)、
好ましい式(11)の化合物は、環A及びそれが縮合されるフェニル環が以下を形成する化合物であり、

【化9】



10

【0035】

Gは、

ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びピリダジニルから選ばれる6-員単環式ヘテロアリール環、

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系、

20

3-7員炭素環式芳香族環又は非芳香族環であり、

ここで、Gは必要により1~3のR₁、R₂又はR₃で置換されていてもよく、

Qは、

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、インダニル及びインデニルから選ばれる炭素環、

30

ベンゾオキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサソリル、キナルジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、テトラヒドロキノリニル、インダゾリル、イミダゾ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリジニル、ピラゾロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリミジニル、ピロロ-ピリジニル、ピリド-ピラジニル、ピリド-ピリミジニル、ピリド-オキサジニル、ピリド-チアジニル、ピリド-オキサゾリル、ピリド-チオオキサゾリル、ピリミド-ピリミジン、プテリジニル、シンノリニル及びナフチリジニルから選ばれる環系であり、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

40

各Yは、独立に、

L-NR₅R₆ (Lは結合、-1(CH₂)₁₋₅-又は>C(0)である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝C₁₋₅アルキル、C₁₋₃アルキル(OH)、C₂₋₅アルケニル、C₁₋₃アシル、ヘテロシクリルC₀₋₃アルキル(ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフリルから選ばれる)、ヘテロアリールC₀₋₃アルキル(ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナ

50

ゾリニル及びインダゾリルから選ばれる) 及びアリール C_{0-3} アルキルから選ばれ、
ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 $-NR_5R_6$ 又は $NR_5R_6-C(0)-$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、アリール C_{0-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル(ヘテロシクリルはYについて上に記載されるとおりである)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル(ヘテロアリールはYについて上に記載されるとおりである)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、ヒドロキシ、モノ-又はジ- C_{1-3} アルキルアミノカルボニル、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

各 R_1 は、独立に、

分枝又は非分枝 C_{1-10} アルキルであり(1つ以上のC原子は必要により独立に0、N又は $S(0)_m$ で置換されていてもよく、前記 C_{1-10} アルキルは必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよい)、

又は R_1 は、

フェニル、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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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} 分枝又は非分枝アルケニル(それぞれ必要により1~3の C_{1-5} 分枝又は非分枝アルキル、フェニル又は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(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい)、

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロフリル、

オキソ、ニトリル、ハロゲン、又は

C_{3-6} アルキニル分枝又は非分枝炭素鎖(1つ以上のメチレン基は必要により0、N又は $S(0)_m$ で置換されていてもよく、前記アルキニル基は必要により独立に1又は2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、必要により1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい1つ以上の C_{1-4} アルキル、ニトリル、モルホリノ、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-又はジ(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_2 は、独立に、

必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、 C_{1-6} アシル、アロイル、必要によりハロゲン化されていてもよい C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、ハロゲン、メトキシカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $S(0)_m$ 分枝又は非分枝又はフェニル- $S(0)_m$ であり、各 R_3 は、独立に、

C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-6} アルキル(それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル基、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)、

アミノ(窒素原子は必要により C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルで一又二置換されていてもよく

10

20

30

40

50

い)、

$J-S(O)_m-NR_7-$ (窒素原子はGと共有結合的に結合する)、

又は R_3 は $J-NR_7-C(O)-$ であり、

ここで、

R_7 は水素又は C_{1-3} アルキルであり、

Jは、必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルから選ばれ、

各mは独立に0、1又は2であり、

Xは0又はSである。

10

【0036】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

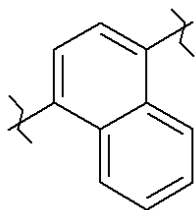
Gはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる6-員単環式ヘテロアリール環、

フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

環A及びそれが縮合されたフェニル環は、

【化10】



20

【0037】

を形成し、

Qは、

ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフランニル、ベンゾジオキサソリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、プリニル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピロロ[3,2-c]ピリジニル及びピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルから選ばれる環系であり、

30

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

R_1 は、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシ(それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3の C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、フェニル、ナフチル又はハロゲンで置換されていてもよい)、

40

モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルであり、

又は R_1 は、

フェニル、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、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル又はビシクロヘプタニルであり、それぞれ必要により1~3の C_{1-3} アルキル、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く、

R_2 は、

ハロゲン、 C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル又は C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ(それぞれ必要によりハロゲン化されていてもよい)であり、

R_3 は $J-S(O)_m-NR_7-$ (窒素原子はGと共有結合的に結合され、Jは必要により1~3のハロゲン

50

原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、アリール C_{0-6} アルキル、ヘテロアリール C_{0-6} アルキル及びヘテロシクリル C_{0-6} アルキルから選ばれる)であり、
Xは0である。

【0038】

本発明の別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

Gはピリジニル、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

ここで、Gは必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合又は $-(CH_2)_{1-5}$ -である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アシル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル (ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル (ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びオキサゾリルから選ばれる)、フェニル、ナフチル、ベンジル及びフェネチルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-4} アシル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ナフチル、ベンジル、フェネチル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル (ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフランニル及びテトラヒドロピラニルから選ばれる)、ヘテロアリール C_{0-3} アルキル又はヘテロアリールカルボニル (ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選ばれる)、 C_{1-3} アシル、アロイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルであり、各 R_5 又は R_6 は必要により C_{1-5} アルコキシ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルで置換されていてもよく、

R_1 は、

C_{1-10} アルキル、 C_{1-9} アルコキシであり、それぞれ分枝又は非分枝であり、必要により1~3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、フルオロ、ブロモ又はクロロで置換されていてもよく、又は R_1 はモルホリニル又はフェニルであり、

R_3 は $J-S(O)_m-NR_7-$ であり、窒素原子はGと共有結合的に結合し、Jは必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル及びアリール C_{0-6} アルキルから選ばれる。

【0039】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

Gはピリジニル、フェニル、シクロプロピル又はナフチルであり、必要により1~3の R_1 、 R_2 又は R_3 で置換されていてもよく、

Qはイミダゾ[4,5-b]ピリジニル、イミダゾ[4,5-c]ピリジニル、ピリド[2,3-b]オキサジニル、ピリド[2,3-b]ピラジニル、ピリド[2,3-b]チアジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イソキノリニル、プリニル及びピロロ[3,2-c]ピリジニルから選ばれ、

ここで、各Qは必要により1~3のYで置換されていてもよく、

各Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合又は $-(CH_2)_{1-5}$ -である)、

水素、オキソ、分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル (ヘテロシクリルはモルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニルから選ばれる)、ピリジニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

ここで、各Yは必要により1~3のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、C

10

20

30

40

50

$1-4$ アシル又は $-NR_5R_6$ で置換されていてもよく、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{0-3} アルキル又はヘテロシクリルカルボニル（ヘテロシクリルはモルホリニル、テトラヒドロフランニル及びテトラヒドロピラニルから選ばれる）、ピリジニル C_{0-3} アルキル、ピリジニルカルボニル、 C_{1-3} アシル、必要により C_{1-5} アルコキシで置換されていてもよいベンゾイル又は C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキル、モノ又はジ C_{1-3} アルキルアミノ、モノ又はジ C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ又は C_{1-3} アルキルスルホニルであり、

R_7 は水素であり、

Jは必要により1～3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} 分枝又は非分枝アルキルである。

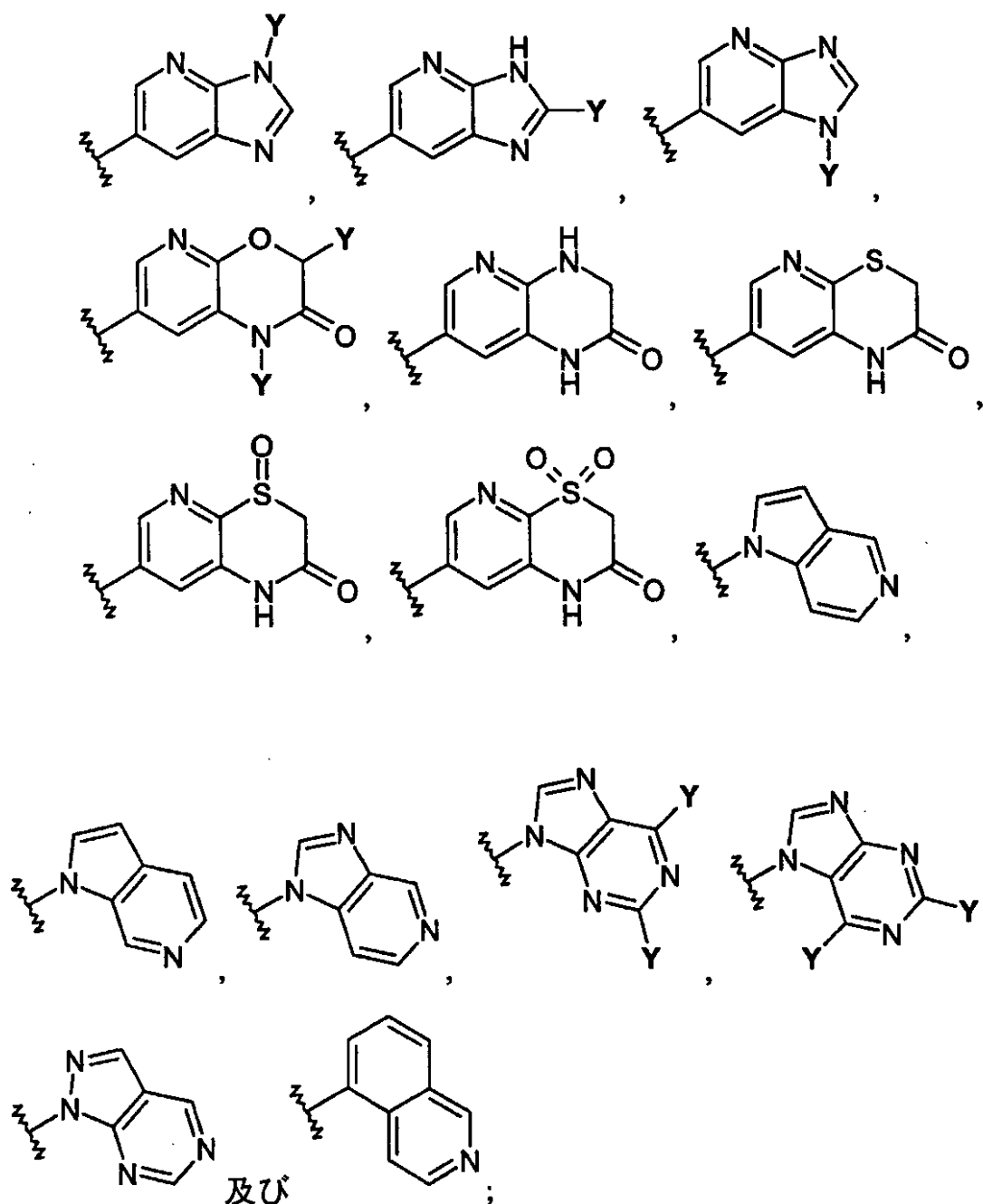
10

【 0 0 4 0 】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

Qは、

【 化 1 1 】



【0041】

から選ばれ、

R_1 は、

ホルホルニル、フェニル、 CF_3 、 OCF_3 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2F)_3$ 又は $-CH_2C(CH_3)_3$ であり、

R_2 は、

クロロ、ブromo、フルオロ、 C_{1-4} 分枝又は非分枝アルコキシ、 CF_3 又は OCF_3 であり、

Jは必要により1~3のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。

【0042】

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

Gは、

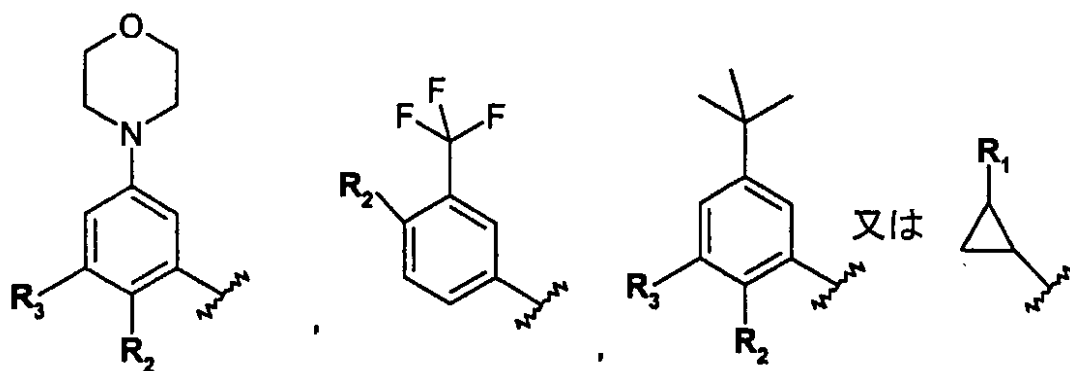
【化12】

10

20

30

40



10

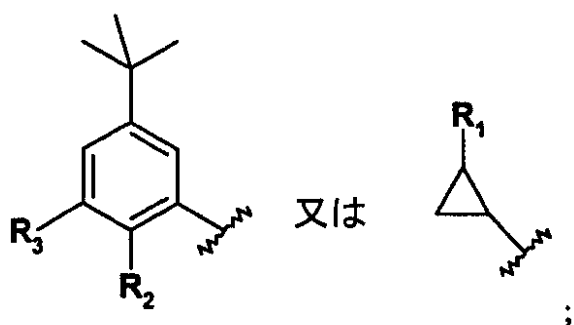
【 0 0 4 3 】

である。

本発明のさらに別の実施態様において、上記実施態様に記載される式(II)の化合物が提供され、ここで、

Gは、

【 化 1 3 】



20

【 0 0 4 4 】

であり、

Yは、独立に、

$L-NR_5R_6$ (Lは結合又は $-(CH_2)_{1-3}$ -である)、

分枝又は非分枝 C_{1-5} アルキル、モルホリニル C_{0-3} アルキル又はベンジルから選ばれ、

各 R_5 又は R_6 は、独立に、

水素、フェニル、ベンジル又は C_{3-6} シクロアルキル C_{0-3} アルキルである。

30

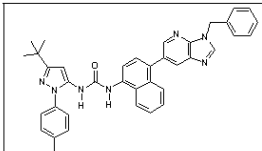
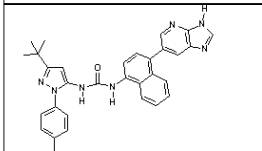
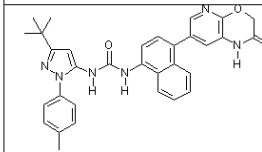
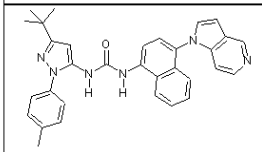
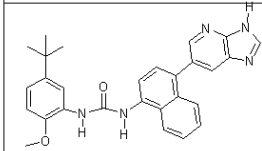
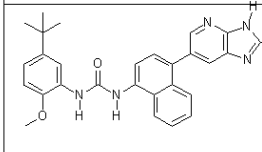
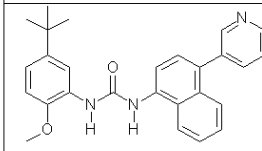
【 0 0 4 5 】

表Iには、以下のセクションの一般的な方法及び実施例に従って製造される本発明の代表的な化合物及び薬剂的に容認されるその誘導体が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

【 表 1 】

表 I

	1-[4-(3-ベンジル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素

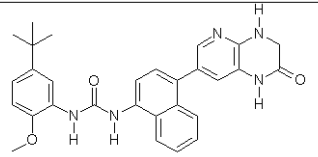
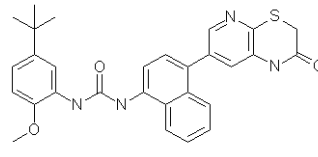
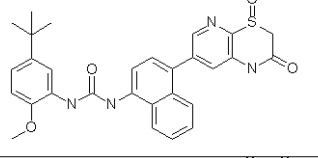
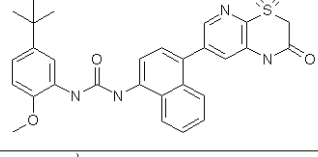
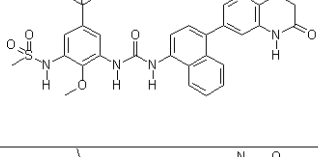
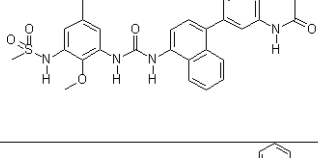
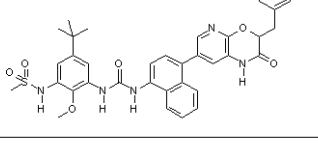
10

20

30

【 0 0 4 7 】

【 表 2 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-lambda-4-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,4,4-トリオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-lambda-6-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド
	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル)-メタンスルホンアミド
	N-(3-{3-[4-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド

10

20

30

【 0 0 4 8 】

【 表 3 】

	N-{5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-ウレイド]-フェニル}-メタンスルホンアミド
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素
	N-{5-tert-ブチル-3-[3-(4-イミダゾ[4,5-c]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}-メタンスルホンアミド
	N-{5-tert-ブチル-3-[3-(4-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-ウレイド]-2-メトキシ-フェニル}-メタンスルホンアミド

10

【 0 0 4 9 】

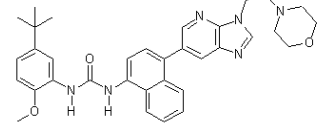
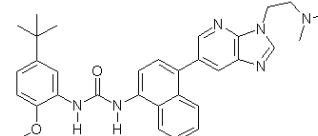
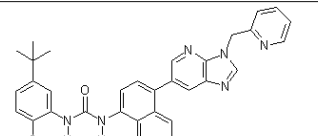
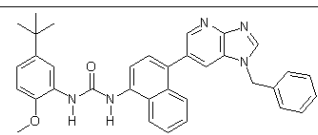
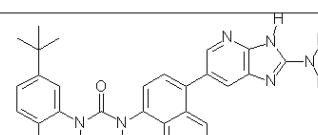
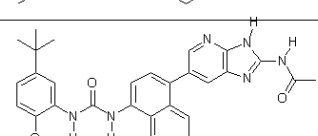
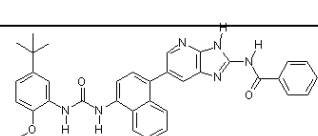
表IIには、以下のセクションの一般的な方法及び実施例に従って製造される本発明の代表的な化合物及び薬剂的に容認されるその誘導体が挙げられる。

20

【 0 0 5 0 】

【 表 4 】

表II

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ピリジン-2-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[4-(1-ベンジル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素
	1-[4-(2-アミノ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素
	N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-アセトアミド
	N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド

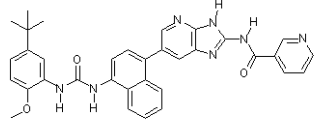
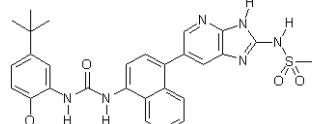
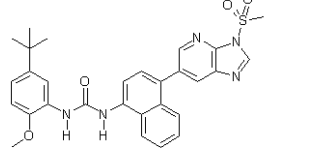
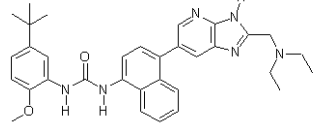
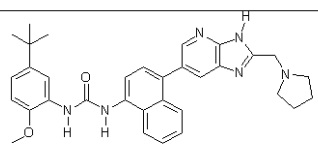
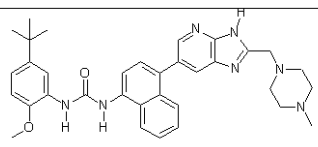
10

20

30

【 0 0 5 1 】

【 表 5 】

	N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-ニコチンアミド
	N-(6-{4-[3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレイド]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-メタンスルホンアミド
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3-メタンスルホニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ジエチルアミノメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素

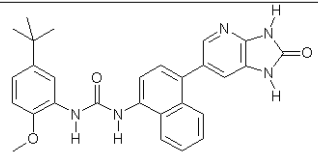
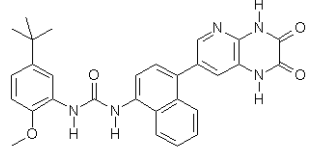
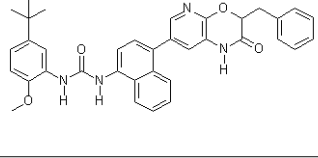
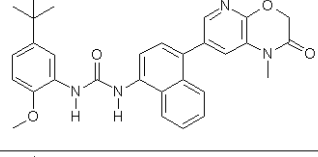
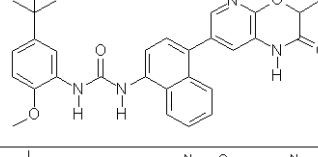
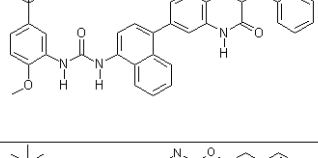
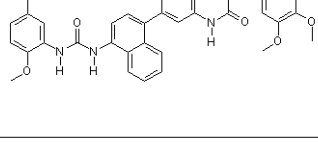
10

20

【 0 0 5 2 】

【 表 6 】

30

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-[4-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-3-ピリジン-2-イルメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素

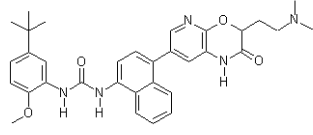
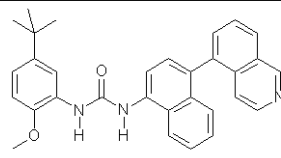
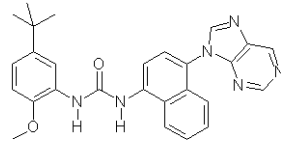
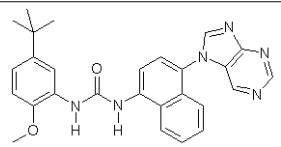
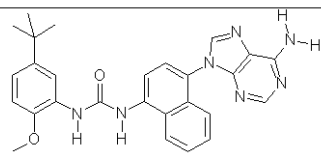
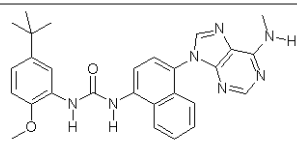
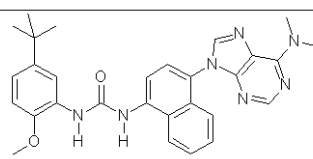
10

20

30

【 0 0 5 3 】

【 表 7 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-イソキノリン-5-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-プリン-9-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-プリン-7-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-[4-(6-アミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-メチルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-ジメチルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素

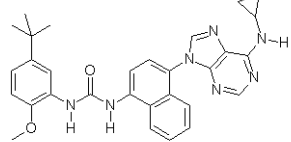
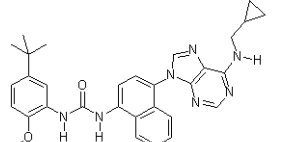
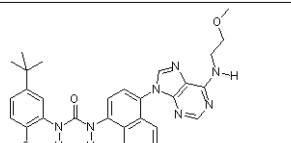
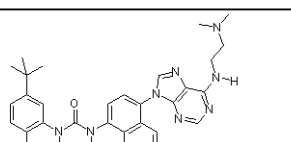
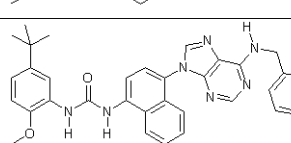
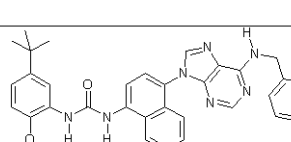
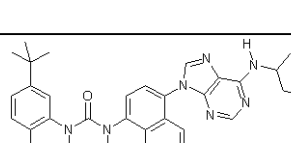
10

20

30

【 0 0 5 4 】

【 表 8 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロプロピルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-[4-(6-ベンジルアミノ-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-[6-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素

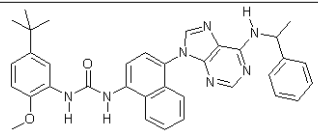
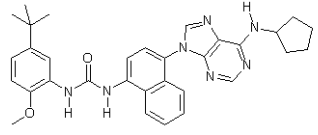
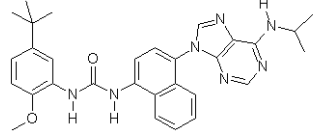
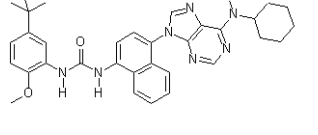
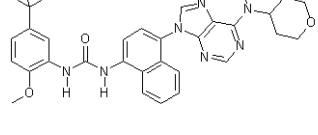
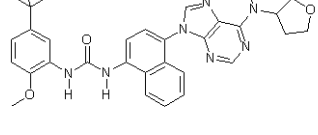
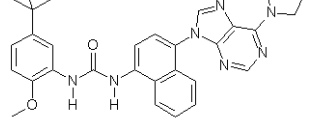
10

20

30

【 0 0 5 5 】

【 表 9 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-[6-(1-フェニル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-[6-シクロペンチルアミノ-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-[6-イソプロピルアミノ-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-[6-シクロヘキシルアミノ-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(テトラヒドロ-フラン-3-イルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-[6-ピロリジン-1-イル-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル]-尿素

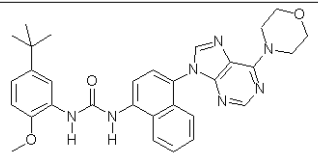
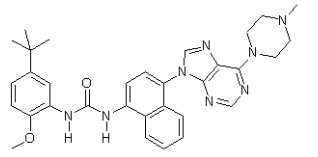
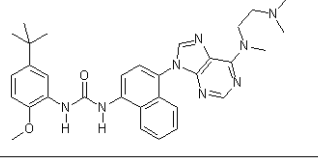
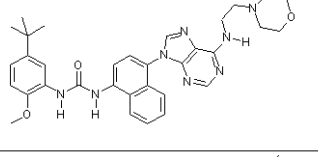
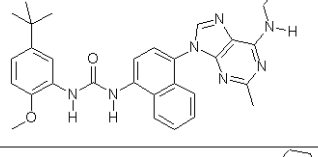
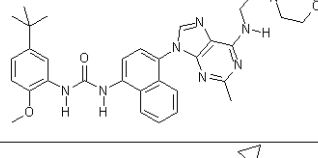
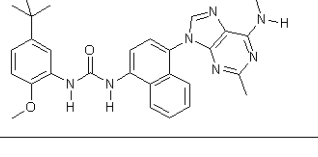
10

20

30

【 0 0 5 6 】

【 表 1 0 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-モルホリン-4-イル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-プリン-9-イル}-ナフタレン-1-イル)-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-エチルアミノ-2-メチル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-{4-[2-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-プリン-9-イル]-ナフタレン-1-イル}-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(6-シクロプロピルアミノ-2-メチル-プリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素

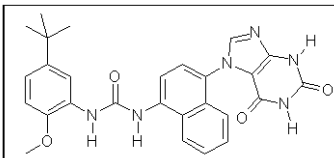
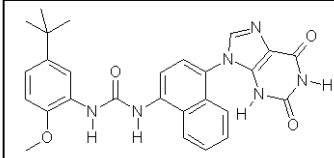
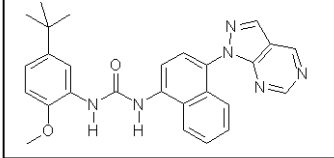
10

20

30

【 0 0 5 7 】

【 表 1 1 】

	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-9-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素
	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-(4-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル)-尿素

10

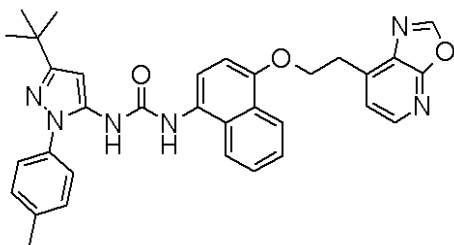
【0058】

さらに別個の実施態様において、また抗サイトカイン活性を有する以下の化合物が提供される。

【0059】

20

【化14】



【0060】

30

本明細書に開示されるすべての化合物において、命名法が構造と相容れない場合には、その化合物は構造によって定義されるものと理解されるべきである。

1つ以上の不斉炭素原子を含む本発明の任意の化合物は、ラセミ化合物及びラセミ混合物、単一の鏡像異性体、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生じてもよい。これらの化合物のすべての異性体は明らかに本発明に含まれる。各立体性(ster eogenic)炭素はR又はS立体配置、又は立体配置の組み合わせであってもよい。

式(I)及び(II)の化合物のいくつかは、1つ以上の互変体で存在してもよい。本発明はそのようなすべての互変体を含む。

【0061】

40

本明細書で使用されるすべての用語は、特に明記しない限り、当該技術で知られたその通常の意味に理解されるべきである。例えば、「C₁₋₄アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシ等の末端酸素を有するC₁₋₄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、構造的に可能であり、特別の定めのない限り、C₁₋₁₀分枝又は非分枝であると理解されるべきである。その他の多くの特定の定義については、以下のとおりである。

本明細書で使用される用語「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されるべきである。

用語「炭素環」は、3~12の炭素原子を含む脂肪族炭化水素ラジカルを意味するものと理解されるべきである。炭素環としては、3~10の炭素原子を含む炭化水素環が挙げられる。

これらの炭素環は、芳香族又は非芳香族環系のいずれであってもよい。非芳香族環系は

50

モノ-又はポリ不飽和であってもよい。特別の定めのない限り、好ましい炭素環としては、これに限定されないが、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。

【0062】

用語「ヘテロ環」は、飽和又は不飽和のいずれであってもよい安定な非芳香族4-8員（ただし、好ましくは5又は6員）単環式又は非芳香族8-11員二環式ヘテロ環ラジカルを参照する。各ヘテロ環は、炭素原子及び1以上の、好ましくは1~4の、窒素、酸素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子からなる。ヘテロ環は、環の任意の原子によって結合されてもよく、それは安定な構造の生成物を生じる。好ましいヘテロ環としては、これに限定されないが、例えばピロリジニル、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、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、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、チオモルホリニル、チアゾリジニルが挙げられる。

10

【0063】

用語「ヘテロアリアル」は、1-4の、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含む芳香族5-8員単環式又は8-11員二環式環を意味するものと理解されるべきである。部分的又は完全に飽和したその誘導体は含まれる。特別の定めのない限り、このようなヘテロアリアルとしては、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチオフラニル、キノキサリニル、キナゾリニル及びインダゾリルが挙げられる。

20

【0064】

本明細書で使用される用語「ヘテロ原子」は、O、N、S及びP等の炭素以外の原子を意味するものと理解されるべきである。

30

1以上の炭素原子が、必要によりヘテロ原子：O、S又はNで置換されていてもよいすべてのアルキル基又は炭素鎖において、Nが置換されていない場合、それはNHであると理解されるべきであり、またヘテロ原子が分枝又は非分枝炭素鎖内で末端炭素原子又は内部炭素原子のいずれかに取って代わってもよいことを理解されるべきである。このような基は、上述の通りオキソで置換されて、これに限定されないが、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオスルホン、アルキルチオスルホニル、アミド等のを生じることができる。

本明細書で使用される用語「アリアル」は、特別の定めのない限り、本明細書で定義された芳香族炭素環又はヘテロアリアルを意味するものと理解されるべきである。

アリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ又はヘテロアリアルアミン等の上記環状部分の類似体である用語は、そのそれぞれの基と結合した、上で定義したアリアル、ヘテロアリアル、ヘテロ環を意味するものと理解されるべきである。

40

本明細書で使用される「窒素」及び「硫黄」は、窒素及び硫黄の任意の酸化形態及び任意の塩基性窒素の4級化（quaternized）形態を含む。例えば、Yが-S-C₁₋₆アルキルである場合、特別の定めのない限り、これは-S(O)-C₁₋₆アルキル及び-S(O)₂-C₁₋₆アルキルを含むものと理解されるべきである。

本明細書で使用される用語「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されるべきである。

【0065】

本発明の化合物は、当業者によって理解されるように、「化学的に安定」であると考えられるもののみである。例えば、「ダングリング価数（dangling valency）」を有する化合

50

物、又は「カルバニオン」は本発明によって検討される化合物ではない。

本発明は、式(Ⅰ)及び(Ⅱ)の化合物の薬剤的に容認できる誘導体を含む。「薬剤的に容認できる誘導体」は、任意の薬剤的に容認できる本発明の化合物の塩又はエステル、又は任意のその他の化合物(患者に投与することによって、本発明の化合物、薬理学的に活性なその代謝産物又は薬理学的に活性なその残基を(直接又は間接的に)提供することができる)を参照する。薬理学的に活性な代謝産物は、酵素的又は化学的に代謝され得る式(Ⅰ)の任意の化合物を意味するものと理解されるべきである。このようなものとしては、例えば式(Ⅰ)/(Ⅱ)のヒドロキシ化又は酸化誘導体化合物が挙げられる。

【0066】

本発明の化合物の薬剤的に容認できる塩としては、薬剤的に容認できる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。適した酸の例としては、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。その他の酸、例えばシュウ酸は、それ自身薬剤的に容認できないが、本発明の化合物及びその薬剤的に容認できる酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製で使用してもよい。適した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。

10

【0067】

さらに、本発明の化合物は、式(Ⅰ)及び(Ⅱ)の化合物のプロドラッグを含む。プロドラッグとしては、簡単な化学変化により本発明の化合物を生成するように変性された化合物等が挙げられる。簡単な化学変化としては、加水分解、酸化及び還元等が挙げられる。特に、本発明のプロドラッグが患者に投与された場合、プロドラッグは式(Ⅰ)及び(Ⅱ)の化合物に変化し、それによって所望の薬理効果を与える。

20

【0068】

使用方法

本発明に従って、式(Ⅰ)及び(Ⅱ)の化合物を用いる方法が提供される。本発明の化合物は細胞からの炎症性サイトカイン産生を効果的にブロックする。サイトカイン産生の阻害は、過剰なサイトカイン産生に関連する種々のサイトカイン媒介疾患又は状態、例えば炎症に関連する疾患及び病的状態の予防及び治療に興味ある手段である。従って、前記化合物は、以下の状態及び疾病を含む、背景セクションに記載した疾病及び状態の治療に有用である：

30

変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、接触性皮膚炎、骨吸収疾患、再灌流障害、喘息、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、移植片対宿主疾患、全身性エリテマトーデス及びインスリン依存性糖尿病、慢性関節リウマチ、トキシックショック症候群、アルツハイマー病、トキシックショック症候群、糖尿病、炎症性腸疾患、急性及び慢性の痛み並びに炎症及び心疾患の症状、脳卒中、心筋梗塞症、単独又は続く血栓溶解療法、火傷、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、トラウマに二次的な多臓器障害、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分による皮膚疾患、急性化膿性髄膜炎又はその他の中枢神経系疾患、血液透析に関連するシンドローム、ロイコフェリシス、顆粒球輸血関連シンドローム、及び壊死性腸炎、経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄を含む合併症、外傷性関節炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び鬱血性心不全。

40

【0069】

さらに、サイトカイン産生の阻害剤である本発明の化合物は、誘発性シクロオキシゲナーゼ(COX-2)の発現をブロック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、炎症の原因であるシクロオキシゲナーゼ応答のアイソフォームであると考えられる(M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888.)。従って、本発明の新規化合物は、よく知られたNSAID等のCOX阻害剤によって現在治療される疾患に対する有効性を示すことが期待される。これらの疾患としては、急性

50

及び慢性の痛み並びに炎症及び心疾患の症状が挙げられる。

【0070】

本発明の背景で考察したように、IL-8は、好中球の炎症又は障害の部位への流入において役割を果たす。従って、本発明のさらに別の局面において、本発明の化合物は、脳卒中及び心筋梗塞症、単独又は続く血栓溶解療法、火傷、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、トラウマに二次的な多臓器障害、急性糸球体腎炎、急性炎症性成分による皮膚疾患、急性化膿性髄膜炎又はその他の中枢神経系疾患、血液透析、ロイコフェリシス、顆粒球輸血関連シンドローム、及び壊死性腸炎等の好中球によって主に媒介される疾病の治療に有用である。治療用途のために、本発明の化合物は、任意の従来の方法で、任意の従来剤形で投与してもよい。投与の経路としては、これに限定されないが、静脈内、筋肉内、皮下、骨膜内、輸液により、舌下、経皮的、経口的、局所的又は吸入によるものが挙げられる。投与の好ましいモードは経口的及び静脈内である。

10

【0071】

本発明の化合物は、単独で、又は阻害剤の安定性を高め、特定の実施態様においてそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、溶解性又は分散性を高め、阻害活性を高め、補助的療法を提供する等のアジュバント、例えばその他の活性成分と組み合わせて、投与してもよい。有利には、前記組み合わせ治療は、従来治療のより低い投与量を利用し、従って、薬剤が単独療法で 사용되는場合の毒性及び有害な副作用を避けることを可能にする。本発明の化合物は、従来治療と物理的に組み合わせてもよく、又はその他のアジュバントを単一の医薬組成物に含ませてもよい。有利には、前記化合物は単一剤形で一緒に投与される。いくつかの実施態様において、化合物の前記組み合わせを含む医薬組成物は、少なくとも約5%、より好ましくは少なくとも約20%の式（I）及び（II）の化合物又はその組み合わせを含む（w/w）。本発明の化合物の最適パーセント（w/w）は変えてもよく、当業者の知識の範囲内である。あるいは、前記化合物は別々に投与してもよい（連続的に、又は平行して）。別々の投薬により、投与計画においてより多くの自由度を与える。

20

【0072】

上述のように、本発明の化合物の剤形は、当業者に知られた薬剤的に容認できるキャリア及びアジュバントを含む。これらのキャリア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、血清蛋白質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースベース材料が挙げられる。好ましい剤形としては、錠剤、カプセル剤、キャプレッツ、液体、溶液、懸濁液、乳液、トローチ剤、シロップ剤、再構成可能な粉末（reconstitutable powder）、顆粒剤、坐剤及び経皮貼布が挙げられる。前記剤形を調製する方法は公知である。これに関する参考文献は、H.C. Ansel及びN.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger（1990）、Cappolaらの米国特許出願番号09/902,822及び米国仮出願番号60/313,527である。投与レベル及び必要性は、当該技術においてよく認識されており、特定の患者に適した可能な方法及び技術から当業者により選択される。いくつかの実施態様において、投与レベルは、70kgの患者について1回の投与当たり約1~1000mgの範囲である。1日に1回の投与で充分であるが、1日5回までの投与は可能である。これに関する参考文献は、また米国仮出願番号60/339,249である。経口投与について、1日当たり2000mgまで要求してもよい。当業者が理解しているように、より少ない又はより多い投与量は特定の因子に依存して要求してもよい。例えば、特定の投与量及び治療計画は、患者の身体全体の健康状態、患者の疾患又はそれへの素因の重症度及び経過、及び治療医師の判断等の因子に依存する。

30

40

【0073】

本発明をより完全に理解するために、以下の実施例が記載される。これらの実施例は本発明の好ましい実施態様を例示することを目的とし、決して本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

以下の実施例は、実例であり、当業者によって理解されるように、特定の試薬又は条件は、過度の実験なしに、個々の化合物について必要に応じて修正できる。以下のスキームで

50

使用される出発物質は、市販され、又は市販の材料から当業者によって容易に調製される。

【 0 0 7 4 】

一般的な合成方法

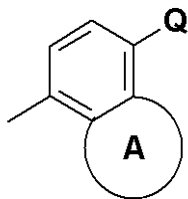
本発明は、さらに式 (I) 及び (II) の化合物を調製する方法を提供する。本発明の化合物は、以下に示す一般的な方法及び実施例、及び当業者に知られた方法によって調製してもよい。さらに、これに関する参考文献は、米国特許第6,297,381号、米国出願番号09/505,582, 09/484,638, 09/735,160, 09/902,085, 09/698,442, 09/834,797, 09/611,109, 米国仮出願番号60/206,327, 60/216,283, 60/295,909, 60/293,600, 60/291,425, 60/283,642及び60/268,841である。上述の各参考文献は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

10

【 0 0 7 5 】

すべてのスキームにおいて、以下に示される式における「G」は上で記載した本発明の式 (I) 及び (II) における「G」の意味を有する。「G'」(Gプライム)は、式 (I) 及び (II) において下記のもの又はその部分の前駆体を意味する。

【化 1 5】



20

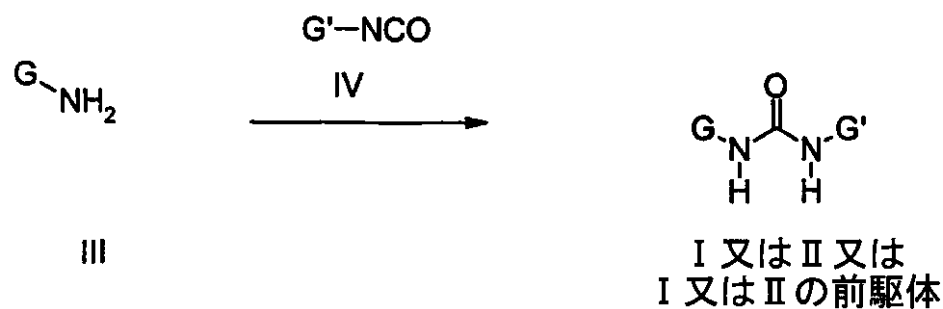
【 0 0 7 6 】

本発明の化合物はスキーム I に示される方法 A、B、C 又は D、好ましくは方法 C によって調製される。

スキーム I

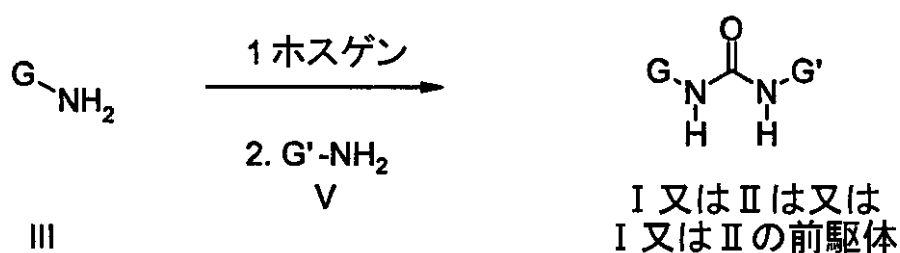
【化 1 6】

方法 A



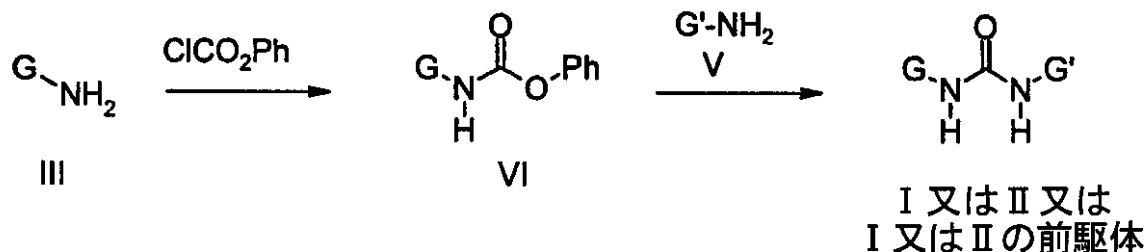
10

方法 B



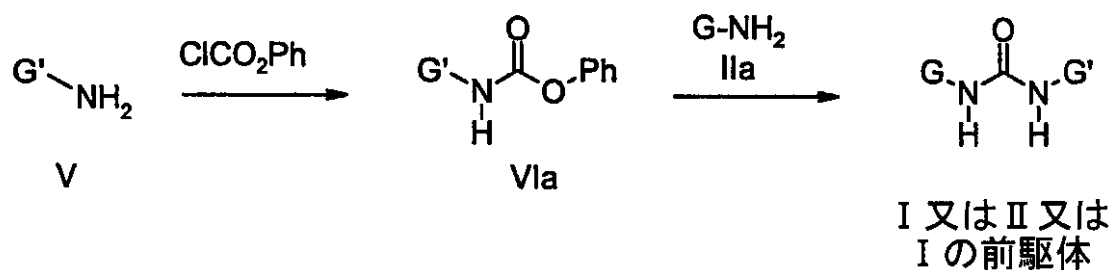
20

方法 C



30

方法 D



40

【0077】

方法 A において、式 III のアリアルアミンと式 IV のアリアルイソシアネートの混合物を THF、エーテル、トルエン、ジオキサン又は酢酸エチル等の非プロトン性無水溶媒に溶解する。好ましい溶媒は THF である。前記混合物を 0～45℃、好ましくは 25℃ で 2～24 時間攪拌し、揮発性物質を除去する。酢酸エチル／ヘキサン、酢酸エチル／MeOH、THF／石油エーテル、EtOH／水等の適した溶媒から再結晶による又は溶離剤として例えば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る残留物の精製は、式 I 又は II の化合物又はその前駆体を与える。

【0078】

50

方法 B において、式 III 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等のハロゲン化溶媒に溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。前記混合物を炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ水溶液で希釈し、氷浴で冷却し、ホスゲンを加える。前記混合物を 5～30 分間、好ましくは 10 分間勢いよく攪拌する。有機層を MgSO_4 又は Na_2SO_4 等の試薬で乾燥し、揮発性物質を除去して対応するイソシアネートが提供される。前記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等の非プロトン性無水溶媒中で混合する。好ましい溶媒は THF である。前記混合物を 0～45℃、好ましくは 25℃ で 2～24 時間攪拌し、揮発性物質を除去する。上記と同様に、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り、式 I 又は II の化合物又はその前駆体が与えられる。

10

所望のイソシアネートは、またエチルクロロホルメート等のクロロホルメートとの反応によって、トリエチルアミン等の適した塩基の存在下で、THF 等の適した溶媒中で、約 0℃ で、カルボン酸 $\text{G}-\text{CO}_2\text{H}$ から調製してもよい。得られる混合無水物をアジ化ナトリウムの水溶液で処理する。トルエン等の適した溶媒中で、ほぼ還流状態で、得られるアシルアジ化物の溶液を加熱することにより、イソシアネート $\text{G}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ をインサイツで与えるクルティウス転位を生じる。

【0079】

方法 C において、式 III 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等のハロゲン化溶媒等の適した溶媒に溶解する。好ましい溶媒は塩化メチレンである。トリエチルアミン等の適した塩基を加え、続いて *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（示される）等のアルキル又はアリールクロロホルメートを添加してもよい。前記混合物を 0～85℃、好ましくは還流温度で 2～24 時間攪拌し、揮発性物質を除去してカルバメート VI が得られる。前記カルバメートとアリールアミン V を DMSO、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等の非プロトン性無水溶媒中で混合する。前記混合物を 0～110℃、好ましくは約 50℃ から還流温度で 2～24 時間攪拌し、揮発性物質を除去する。上記と同様の残留物の精製により、式 I 又は II の生成物又はその前駆体が得られる。この方法は、また方法 D に示されるように、常識を覆して行われる。

20

式 III のアリールアミン中間体は市販され、又は当業者に知られた方法により得ることができる。さらに、これに関する参考文献はこのセクションの第 1 パラグラフで引用される米国出願である。中間体 IV 及び V を調製することができる方法は、また当業者に公知である。これらの方法のいくつかは以下に例示される。

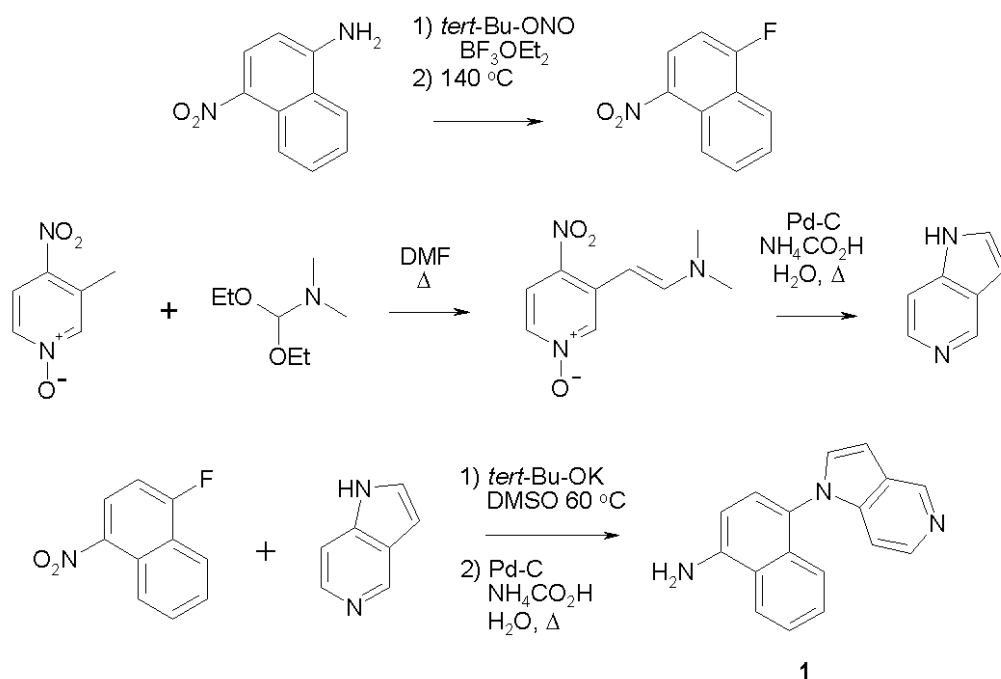
30

【0080】

合成例

実施例 1：1-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピロロ[3,2-*c*]ピリジンの合成

【化 17】



10

【 0 0 8 1 】

不活性雰囲気化の、マグネティックスターラーバーを有する乾燥丸底フラスコに三フッ化エーテル酸ホウ素を加えた (2.65mL, 20.93mmol, 1.5equiv.)。0 に冷却したこの試薬に、4-ニトロ-1-ナフチルアミン (2.626g, 13.95mmol, 1equiv.) の39mL無水DME溶液をシリンジを介してゆっくりと加えた。添加完了後15分で、亜硝酸tert-ブチル (2.00mL, 16.74mmol, 1.2equiv.) の15mL無水DME溶液をシリンジを介して滴下した。前記混合物を室温にして1時間攪拌した。次いで前記反応を攪拌しないで0 に冷却した。沈殿したグリーン/ゴールドテトラフルオロホウ酸ジアゾニウム塩を濾過により回収した (3.858g, 13.44mmol, 96%)。

20

上のニトロナフタレンテトラフルオロホウ酸ジアゾニウム塩 (3.448g, 12.0mmol, 1equiv.) を100mLキシレンに懸濁し、加熱して1時間還流し、次いで室温に冷却した。次いで、水を加え、生成物を2回エーテルで抽出した。混合抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。粗生成物を溶離剤として10% EtOAcのヘキサンを用いてSiO₂のカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.95gの4-フルオロ-1-ニトロナフタレンを得た (10.20mmol, 85% 収率)。

30

3-メチル-4-ニトロ-ピリジン-N-酸化物 (5.34g, 34.7mmol, 1equiv.) 及びN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール (10.5mL, 61.4mmol, 1.8equiv.) を50mL無水DMF中で混合し、120 で3時間加熱した。前記反応を室温に冷却し、DMF溶媒を減圧して除いた。残留物を約80mLトルエンで処理し、次いでトルエンを減圧して十分に除いた。最後に前記残留物をベンゼンと混合し、濾過した。所望のビニルアミンを濃い紫色の固体として得 (6.74g, 32.2mmol, 93%)、次工程で使用した。

上のビニルアミン (3.37g, 16.1mmol, 1equiv.) 及び1.75mLの水を50mLのEtOH中で混合した。ギ酸アンモニウム (4.56g, 72.5mmol) 及び10% パラジウム-オン-カーボン (600mg) を加え、その混合物を加熱して1時間緩やかに還流した。TLC及びMS (ES+) は出発物質がないことを示し、2つのメジャー成分、所望の5-アザ-インドール及びそのN-酸化物の存在を示した。より多くのギ酸アンモニウム及びパラジウム触媒を加えた後、前記反応をさらに2時間攪拌した。最後に前記反応を室温に冷却し、濾過し、溶媒を減圧して除いた。5% NaOH水溶液を加え、その混合物をEtOAcで抽出した。混合有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除いて、所望の5-アザ-インドールを得た (4.70mmol, 29% 収率)。

40

上の5-アザ-インドール (425mg, 3.60mmol, 1equiv.) をカリウムtert-ブトキシド (404mg, 3.60mmol, 1equiv.) の7.0mL無水DMSOに室温で加えた。すべての固体が完全に溶解したときに (茶色を示す)、上の4-フルオロ-1-ニトロナフタレン (688mg, 3.60mmol, 1equiv.)

50

iv.)を加え、その混合物を60℃で15分間加熱した。前記反応を冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで繰り返し抽出した。混合抽出物を水で2回及びブラインで1回洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。所望の生成物をSiO₂のショートカラムで、溶離剤として3% MeOHのジクロロメタンを用いて精製し、650mgの4-インドール-1-ニトロナフタレン誘導体を得た(2.25mmol, 62%)。

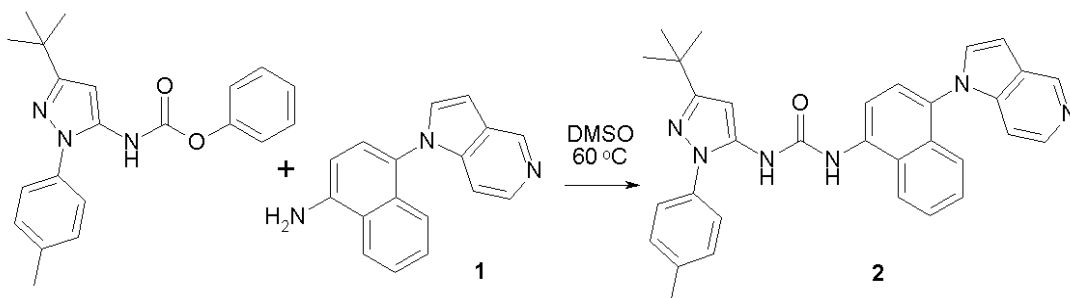
上の4-インドール-1-ニトロナフタレン(167mg, 0.58mmol, 1equiv.)を12mLのEtOH及び12mLのEtOAcに溶解した。ギ酸アンモニウム(218mg, 3.46mmol, 6equiv.)及び10%パラジウム-オン-カーボン(60mg)を、次いで加え、その混合物を20分間ゆっくり還流した。前記反応を冷却し、濾過し、触媒をEtOAcで洗浄し、溶媒を減圧して除き、明るい黄褐色泡を得た(206mg)。これをジクロロメタンに溶解し、0.45µmのメンブランで濾過して残っている微量のギ酸アンモニウムを除いた。濾液の濃縮により、142mgの標記化合物を得た(0.55mmol, 94%)。

10

【0082】

実施例2：1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素の合成

【化18】



20

【0083】

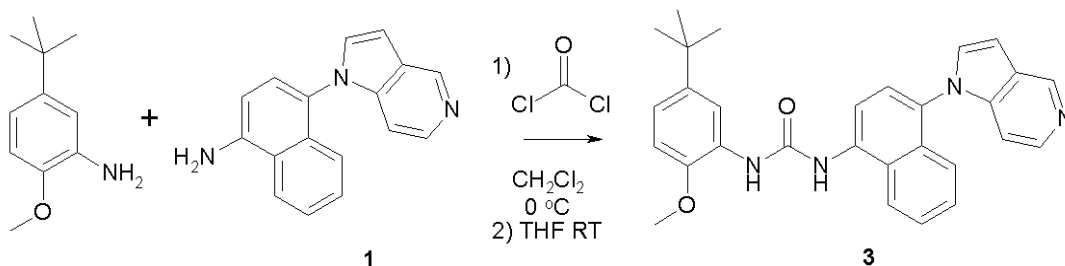
(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステル(144mg, 0.411mmol, 1.1equiv.)及び1-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(実施例1)(97mg, 0.374mmol, 1equiv.)を2mL無水DMSO中で混合した。前記混合物を不活性雰囲気下で1.5時間攪拌し、次いで60℃で0.5時間加熱した。前記反応を冷却し、5% NaOH水溶液でクエンチし、EtOAcで3回抽出した。混合有機抽出物を水、次いでブラインで洗浄した。それらを、次いで乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。残留物をカラムクロマトグラフィーで、3-4% MeOHのジクロロメタンを用いて精製し、161mgのガラス状固体として標記化合物を得た(0.313mmol, 84%)。

30

【0084】

実施例3：1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル-ナフタレン-1-イル)-尿素の合成

【化19】



40

【0085】

4-tert-ブチル-o-アニシジン(54mg, 0.301mmol, 1equiv.)を15mLのジクロロメタン及び15mLの飽和NaHCO₃水溶液に溶解した。二相混合物を0℃に冷却し、ホスゲン(約2Mのトルエン溶液, 0.75mL)を攪拌しないでシリンジにより一部を有機層に加えた。前記混合物を

50

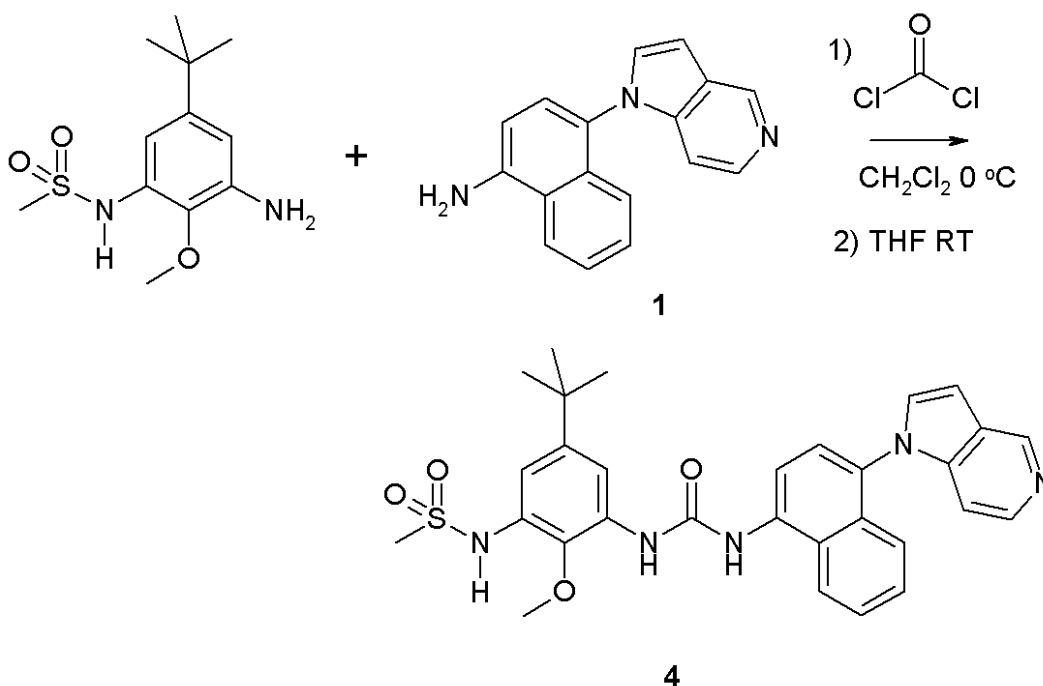
、次いで10分間勢いよく攪拌し、次いで層を分離した。水層を1回ジクロロメタンで抽出し、混合有機物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、ほとんどのジクロロメタンを減圧して除き、トルエンを残した。次いで、このイソシアネート残留物に、5mLの無水THFに溶解した1-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(実施例1)(77mg, 0.297mmol, 1 equiv.)を加えた。前記混合物を室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧して除いた。残留物を SiO_2 のカラムクロマトグラフィーでジクロロメタン/MeOH溶離剤混合物を用いて精製した。単離濃縮したフラクションを、さらに逆相調製用HPLCで精製して20mgの標記化合物を白色泡として得た。

【0086】

実施例4：N-{5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[3-(4-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-フェニル}-メタンスルホンアミドの合成

10

【化20】



20

30

【0087】

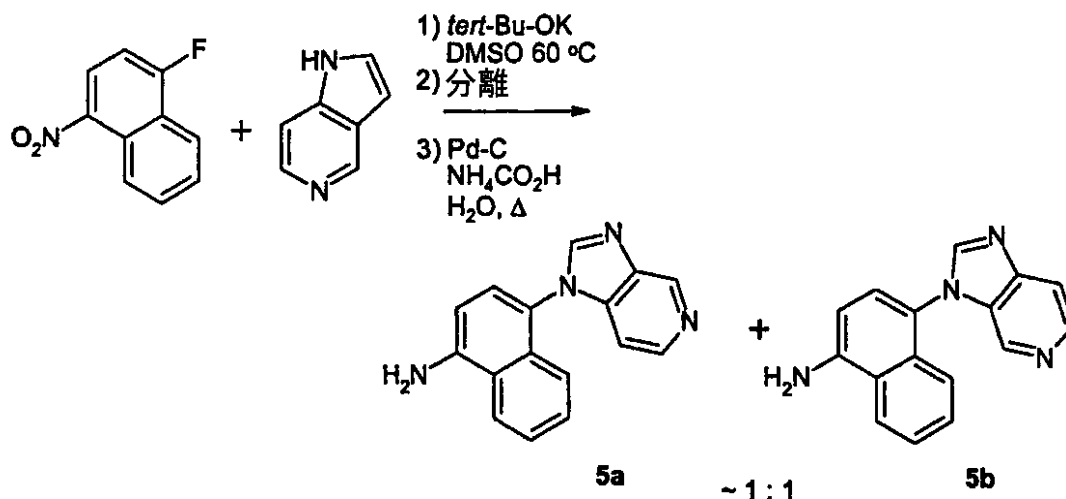
N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド(75mg, 0.266 mmol, 1equiv.)を20mLのジクロロメタンに溶解し、20mLの飽和 NaHCO_3 水溶液を加えた。二相混合物を0 に冷却し、ホスゲン(約2Mのトルエン溶液, 0.44mL)を、攪拌しないで有機相にシリンジを介して一部で加えた。前記混合物を、次いで10分間勢いよく攪拌し、次いで層を分離した。水層を1回ジクロロメタンで抽出し、混合有機物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、ほとんどのジクロロメタンを減圧して除き、トルエンを残した。次いで、このイソシアネート残留物に、5mLの無水THFに溶解した1-(4-アミノナフタレン-1-イル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(実施例1)(46mg, 0.177mmol, 1equiv.)を加えた。前記混合物を室温で一晩攪拌し、次いで溶媒を減圧して除いた。残留物を SiO_2 のカラムクロマトグラフィーでジクロロメタン/MeOH溶離剤混合物を用いて精製した。標記化合物(34mg)をピンク泡として単離した。

40

【0088】

実施例5：1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(5a)及び1-(4-アミノナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾ[5,4-c]ピリジン(5b)の合成

【化21】



10

【 0 0 8 9 】

5-アザ-ベンゾイミダゾール (312mg, 2.62mmol, 1equiv.) の5mL無水DMSOをカリウム *tert*-ブトキシド (294mg, 2.62mmol, 1.0equiv.) で、室温で処理した。前記混合物が完全に均一になったときに、4-フルオロ-1-ニトロナフタレン (500mg, 2.62mmol, 1equiv.) を一部に加え、混合物を60 に0.5時間加熱した。前記反応を冷却し、次いで稀NaHCO₃水溶液でクエンチした。生成物をEtOAc、THF及びアセトンの混合物で抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。¹H NMRは比が1:1の位置異性体を示した。生成物をSiO₂のカラムクロマトグラフィーで、溶離剤混合物としてEtOAc/MeOHを用いて精製した。1-(4-ニトロ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾ[5,4-*c*]ピリジンを高Rfで単離し、1-(4-ニトロ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-*c*]ピリジンを低Rfで単離し、重複フラクションは間にあった。全収量は357mgであった (47%)。

20

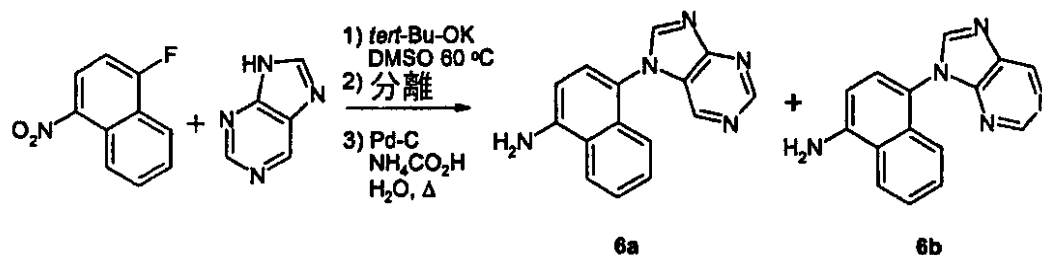
上の各ニトロ-ナフタレン (約100mg, 0.4mmol) を別々に10mLのEtOAc及び5mLのMeOHに溶解した。次いで、ギ酸アンモニウム (100mg, 1.6mmol又は4equiv.) 及び10%パラジウム-オン-カーボン (約60mg) を加えた。前記混合物を0.5時間50 で攪拌し、次いで冷却し、珪藻土により濾過し、溶媒を減圧して除いて80mgの各ナフチル-アミン5a及び5b (これらは、上記実施例2~4に記載される手順によって、アニリン又はピラゾールアミンと結合して尿素を形成できる) を得た。

30

【 0 0 9 0 】

実施例6: 7-(4-アミノ-ナフタレン-1-イル)-7H-プリン (6a) 及び9-(4-アミノ-ナフタレン-1-イル)-9H-プリン (6b) の合成

【 化 2 2 】



40

【 0 0 9 1 】

プリン (137mg, 1.14mmol, 1equiv.) の2.0mL無水DMSOをカリウム *tert*-ブトキシド (128mg, 1.14mmol, 1equiv.) で、室温で処理した。溶液が完全に均一になったときに、4-フルオロ-1-ニトロナフタレン (137mg, 1.14mmol, 1equiv.) を一部に加え、混合物を60 に15分間加熱した。前記反応を冷却し、稀NaHCO₃水溶液 (50mL) でクエンチし、生成物を濾過により回収して比が約4:1の7-(4-ニトロ-ナフタレン-1-イル)-7H-プリン対9-(4-ニトロ

50

-ナフタレン-1-イル)-9H-プリンを示す位置異性体を得た。これらの位置異性体をこの段階でSiO₂のカラムクロマトグラフィーで、溶離剤混合物としてヘキサン/EtOAcを用いて精製し、メジャー異性体を低R_fで抽出した。6a及び6bを形成する還元及び尿素を形成する結合は、上記実施例に記載される手順と同様にして行った。

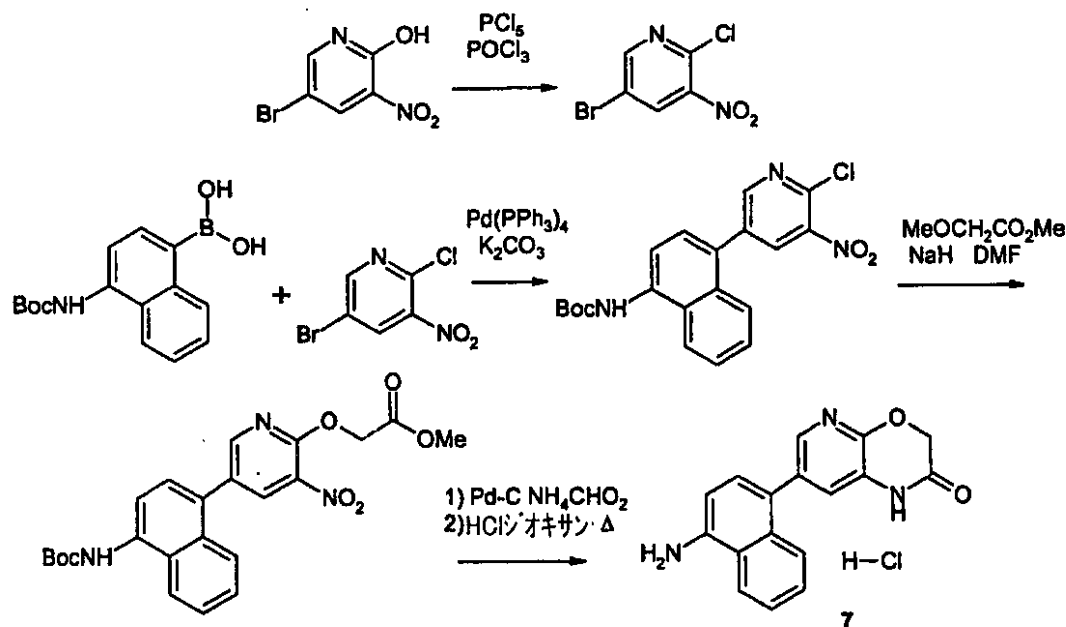
その他の置換プリン（例えば3-クロロ-プリン）は、同様に反応させ、さらに例えば3-チオアルキル、3-アルコキシ、3-アルキル又はアリール、3-アルキル-又はアリール-アミン基をプリン部分に導入するために官能基を付与することができる。

【0092】

実施例7：7-(4-アミノ-ナフタレン-1-イル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩の合成

10

【化23】



20

【0093】

2-ヒドロキシ-3-ニトロ-5-ブロモピリジン（10g）を25mLのオキシ塩化リン及び5gの五塩化リンと混合した。前記混合物を110℃に2時間加熱し、次いで室温に冷却し、氷水に注ぎ、30分間撹拌した。前記混合物をCHCl₃で抽出し、次いで混合有機物を乾燥し（MgSO₄）、減圧して濃縮した。クロマトグラフィーによる精製はSiO₂のショートプラグを通し、4:1のヘキサン:EtOAcでの溶出により、6.72gの5-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロ-ピリジンを得た。

30

4-Boc-アミノ-ナフサ-1-イルボロン酸（0.271g, 0.944mmol）及び上のクロロピリジン中間体（0.213g, 0.899mmol）を3mLのDMEに混合し、3mLの2MのNa₂CO₃水溶液を加えた。二相混合物を窒素で10分間パージした。次いで、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)触媒（0.104g, 0.089mmol）を加え、混合物を65℃で4時間加熱し、次いで室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。結合した生成物をSiO₂のフラッシュクロマトグラフィーにより、3:1のヘキサン:EtOAcを用いて精製した。3mLの無水DMFに0~5℃で懸濁した水素化ナトリウム（油中60%, 104mg, 2.61mmol）にグリコール酸メチル（0.19mL, 2.51mmol）を滴下した。前記混合物を90分間撹拌し、次いで上のナフチル-クロロ-ピリジン（0.334g, 0.837mmol）の2mLのDMFを加えた。前記混合物を30分間撹拌し、次いで2mLのAcOHでクエンチし、水とEt₂Oの間に分割した。エーテル層を水、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。溶媒を減圧して除き、残留物をSiO₂のプラグを通して2:1のヘキサン:EtOAc溶離剤でクロマトグラフィーにより精製して0.248g（65%）の所望のエステルを得た。

40

上記エステル（0.234g, 0.516mmol）、10%パラジウム-オン-カーボン（0.02g）及びギ酸アンモニウム（0.195g, 3.10mmol）の8mLのEtOH混合物を90℃で1時間加熱し、次いで室温

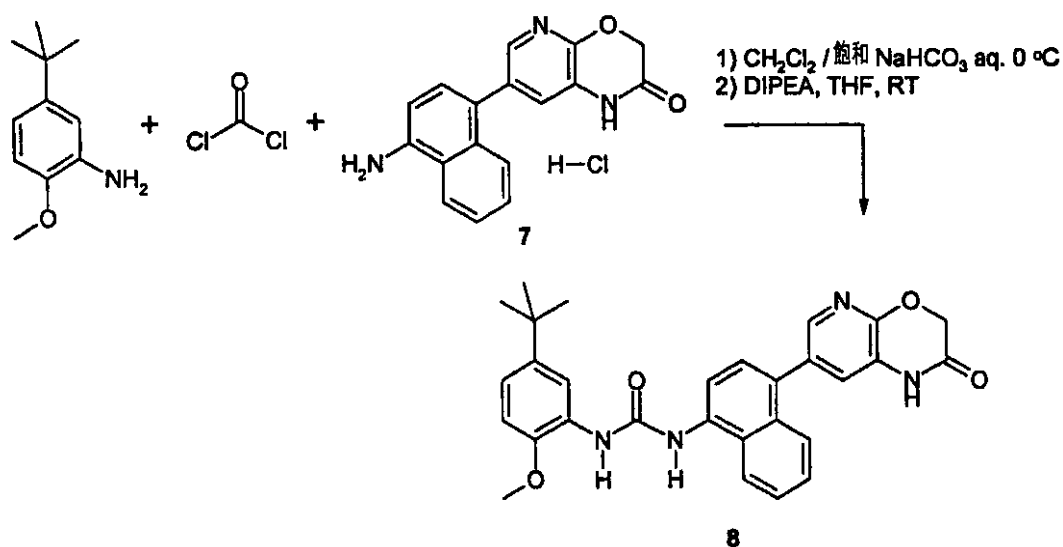
50

に冷却した。次いで、EtOAcで希釈し、珪藻土により濾過し、水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥した (MgSO_4)。溶媒を減圧して除いた後、残留物を1,4-ジオキサン (5mL) に溶解し、ジオキサン中HClで (4N, 3mL) 処理した。前記混合物を70℃で3時間加熱した。次いで、MeOH (8mL) を加え、混合物をさらに45分間加熱した。減圧での濃縮及びEt₂Oでの粉砕により、標記化合物を得た (0.167g, 99% 収率)。

【0094】

実施例8：1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素

【化24】



10

20

【0095】

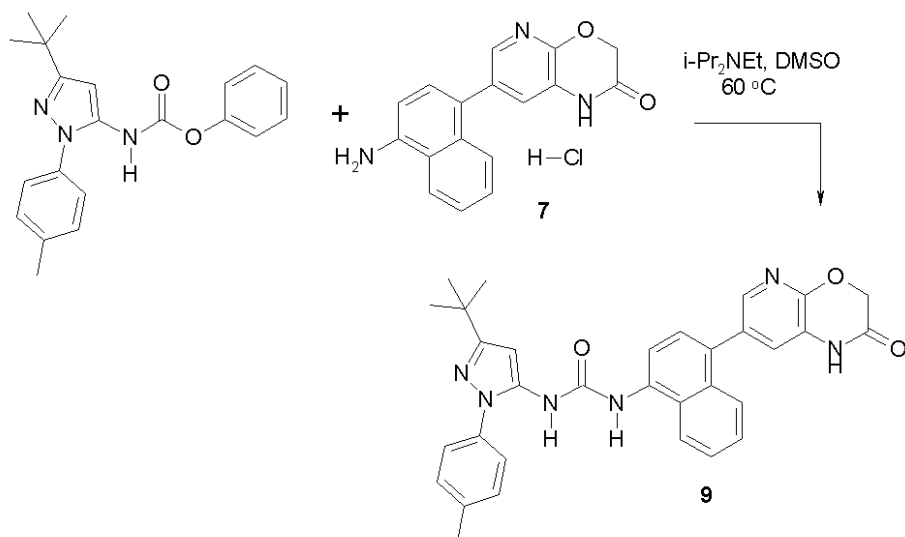
0.2mLジクロロメタン及び2mL飽和 NaHCO_3 水溶液中の4-tert-ブチル-o-アニシジン (0.035g, 0.198mmol) に、ホスゲン (約2Mのトルエン, 0.21mL, 0.40mmol) を、攪拌しないでシリンジにより有機層の一部に加えた。得られた混合物を10分間勢いよく攪拌し、次いで有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧して濃縮した。得られたイソシアネート溶液に、7-(4-アミノ-ナフタレン-1-イル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩 (実施例7) (72mg, 0.220mmol) 及び時イソプロピルエチルアミン (42μL, 0.242mmol) の2mL無水THFの溶液を加えた。この混合物を一晩攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。残留物を調製用HPLCで精製して12mgの標記化合物 (m.p. >200℃) を得た。

30

【0096】

実施例9：1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【化25】



10

【 0 0 9 7 】

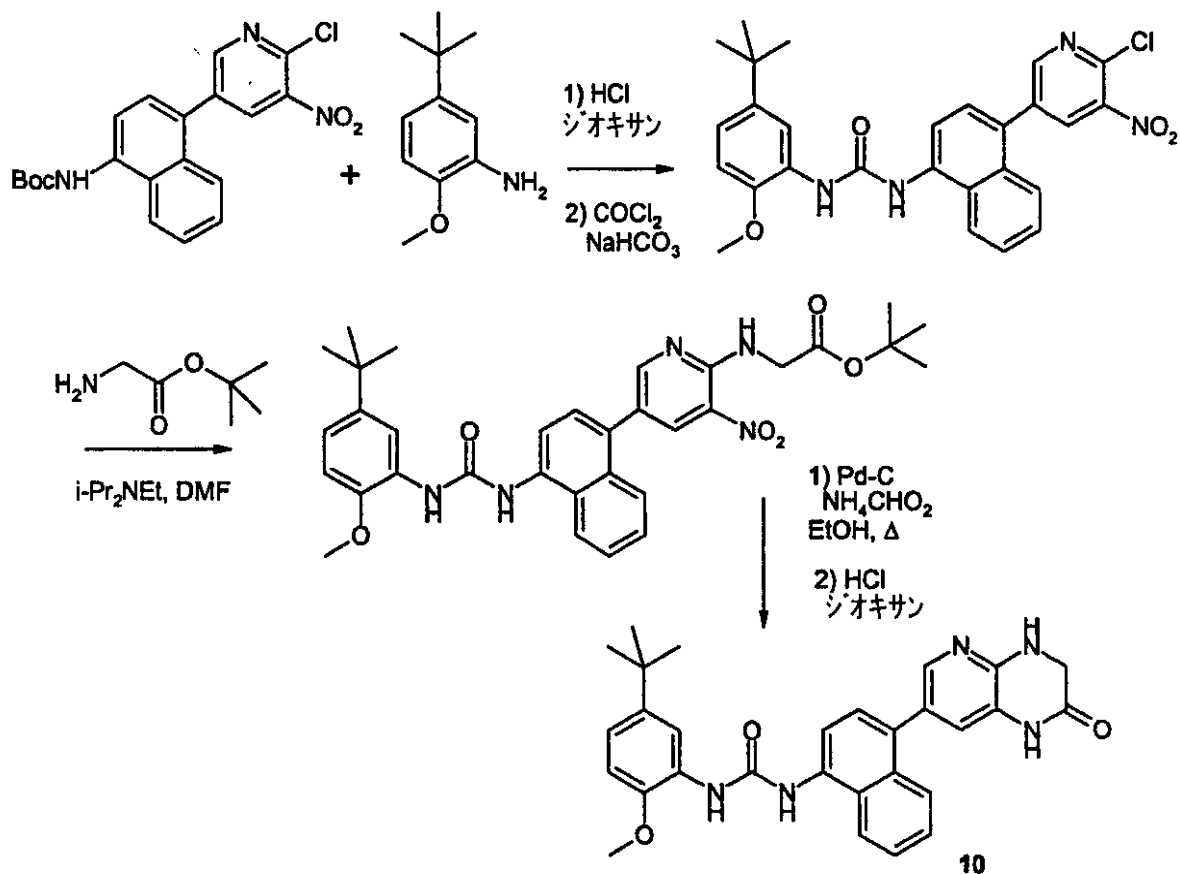
(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステル (0.035g, 0.099mmol)、7-(4-アミノ-ナフタレン-1-イル)-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-2-オン塩酸塩 (実施例 7) (0.036g, 0.11mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (100 μ L, 0.57mmol) を 1.5mL 無水 DMSO 中で混合した。前記混合物を 60 で不活性雰囲気下で 5 時間攪拌し、次いで冷却し、水でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。混合有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4)、濾過し、溶媒を減圧して除いた。残留物を調製用 HPLC で精製して 3mg の標記化合物 (m.p. > 200) を得た。

20

【 0 0 9 8 】

実施例 10 : 1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

【 化 2 6 】



【 0 0 9 9 】

4-(2-クロロ-3-ニトロピリジン-3-イル)-N-ボク-ナフサ-1-イル アミン (0.62g) 及び 1,4-ジオキサン中に4mLの4NHClの10mLジオキサン混合物を室温で一晩撹拌した。前記反応をエーテルで希釈し、得られた沈殿物を濾過し、減圧して乾燥した。この0 のナフチルアミン塩酸塩 (0.201g, 0.542mmol) の5mLジクロロメタン及び5mL飽和NaHCO₃水溶液に、ホスゲン (約2Mのトルエン, 0.71mL, 1.35mmol) をシリンジにより有機層に一部に、撹拌しないで加えた。得られた混合物を15分間勢いよく撹拌し、次いで有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧して濃縮した。得られたイソシアネート溶液に、tert-ブチル-o-アニシジン (0.097g, 0.542mmol) の溶液を加えた。この混合物を4時間室温で撹拌し、次いで減圧して濃縮し、溶離剤としてヘキサン中35% EtOAcを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望の尿素を得た。

グリシンtert-ブチルエステル塩酸塩 (0.044g, 0.263mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.14mL, 0.788mmol) を2mL無水DMF中で混合した。この混合物に、上の尿素 (0.106g, 0.210mmol) を加えた。前記反応を室温で一晩撹拌し、水で希釈し、得られた固体を濾過し、減圧して乾燥した。

上の固体 (0.108g) 及びギ酸アンモニウム (68mg) の2mLのEtOHに、10%パラジウム-オン-カーボン (15mg) を加えた。前記混合物を60 で15分間加熱し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、濾過した。有機物を水、次いでブラインで洗浄し、ついで乾燥した (MgSO₄)。残留物を3mLのEtOH及び1,4-ジオキサン中2mLの4NHClで希釈し、75 で90分間加熱した。前記反応を室温に冷却し、減圧して濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。残留物をアセトニトリルで希釈し、濾過して標記化合物 (28mg) (m.p. > 230) を得た。

【 0 1 0 0 】

実施例 11 : 1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(4,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-4⁶-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-尿素の合成

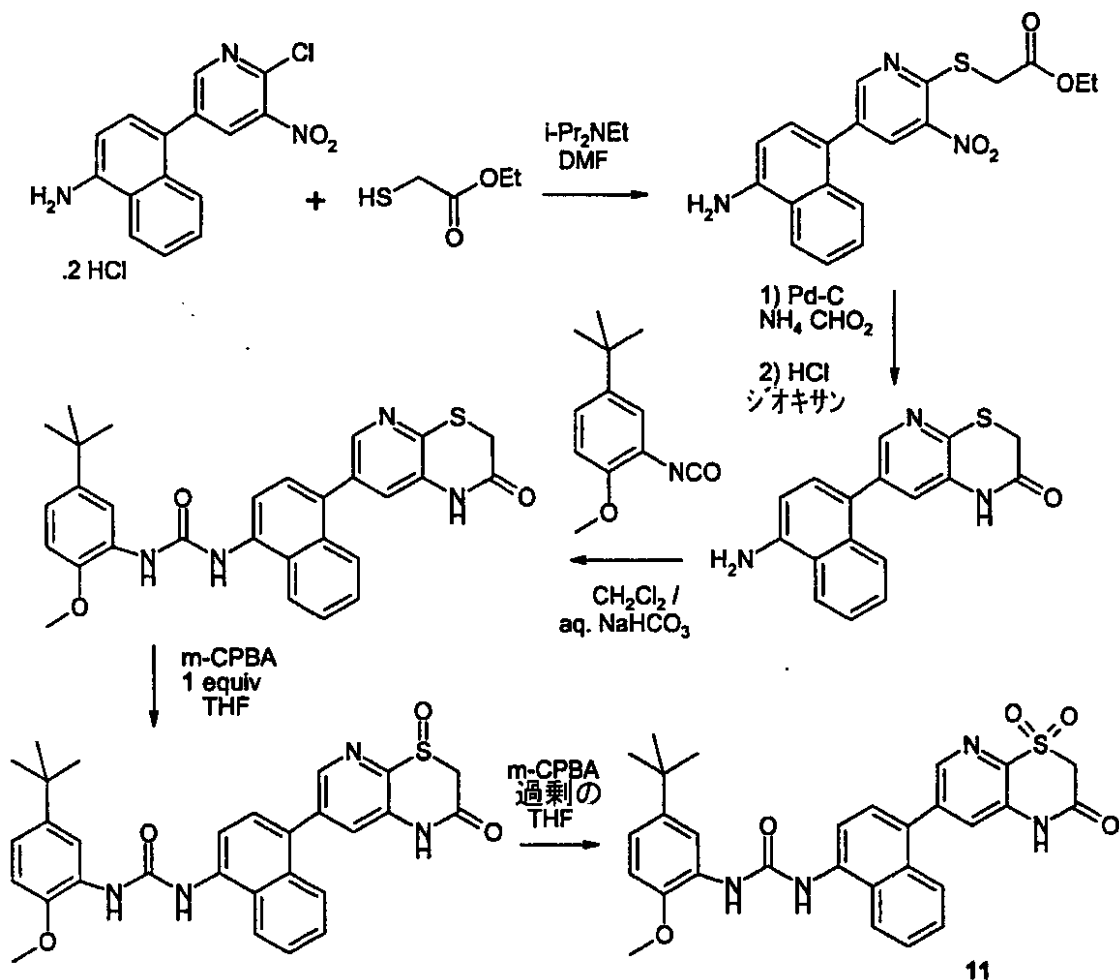
10

20

40

50

【化 27】



10

20

【0101】

4-(2-クロロ-3-ニトロピリジン-3-イル)-ナフサ-1-イルアミン二塩酸塩 (0.238g, 0.642mmol)、チオグリコール酸エチル (70 μL , 0.642mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.45mL, 2.57mmol) を4mLのDMF中で混合し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、生成物をEt₂Oで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、0.23gの所望のチオエーテルを得た。

30

上のチオエーテル (0.23g, 0.601mmol)、ギ酸アンモニウム (0.15g, 2.40mmol) 及び10%パラジウム-オン-カーボン (200mg) を5mLのEtOH及び1mLのEtOAc中で混合した。前記混合物を90℃で24時間加熱し、室温に冷却し、珪藻土により濾過した。濾液をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧して除き、所望のピリド-チオキサジン-2-オンを得た (161mg)。

0~5℃の3mLジクロロメタン及び3mL飽和NaHCO₃水溶液中の4-tert-ブチル-o-アニシジン (84.5mg, 0.472mmol) に、ホスゲン (トルエン中約2M, 0.62mL, 1.18mmol) を一部に、有機層に、シリンジにより、撹拌しないで加えた。前記混合物を15分間勢いよく撹拌し、次いで有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄) 減圧して濃縮した。次いで、残留物を2mLの無水THFで希釈し、0℃に冷却し、1mLの無水THFに溶解した上のピリド-チオキサジン-2-オン (0.145g, 0.472mmol) で処理した。前記混合物を室温にし、一晩撹拌した。次いで、溶媒を減圧して除き、生成物をSiO₂のフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として1:1のヘキサン:EtOAcを用いて精製し、0.137gの所望の尿素を得、それを逆層調製用HPLCによってさらに精製してスルホキシドを得た (m.p.188-190℃)。

40

2mLのTHFに溶解した上のスルホキシド (0.044g, 0.0859mmol) をm-CPBA (60-65%, 0.022g, 0.0859mmol) で処理し、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、EtOAcで希釈し、Na₂S

50

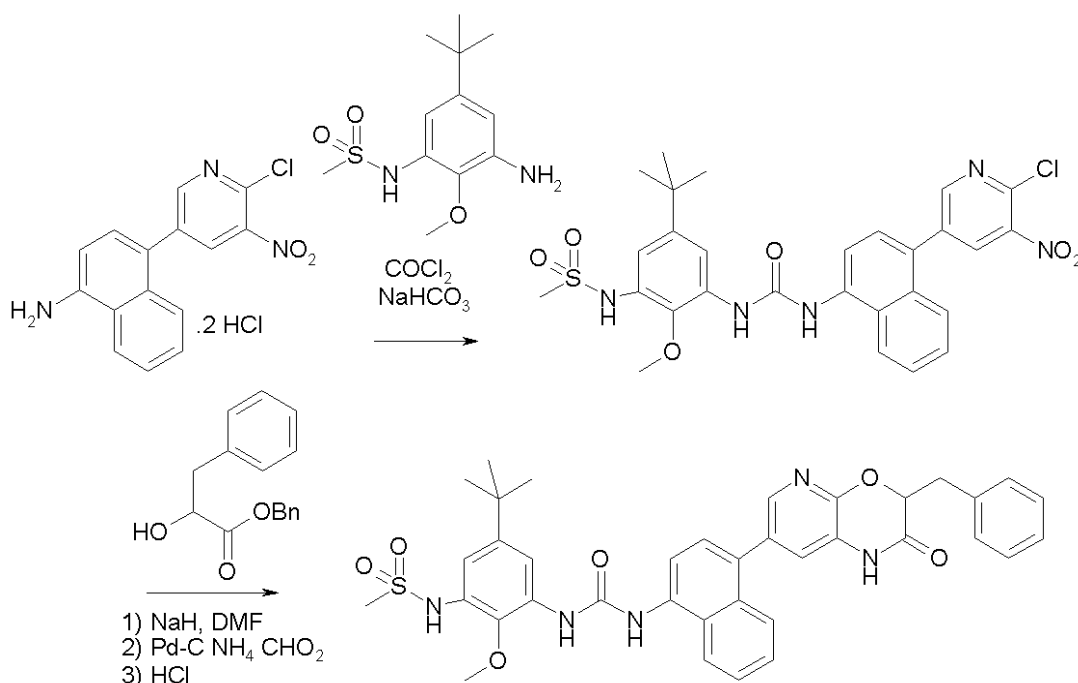
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液、飽和 NaHCO_3 、次いでブラインで洗浄し、次いで乾燥し (MgSO_4)、減圧して濃縮した。残留物を逆相調製用 HPLC で精製し、スルホキシドを得た (m.p. >240)。

上のスルホキシド (0.052g, 0.101mmol) を 2mL の THF に溶解し、m-CPBA (60-65%, 0.037g, 0.213mmol) により室温で処理した。前記混合物を 2 日間攪拌し、次いでさらに 30mg の m-CPBA で処理し、1 日間攪拌した。次いで、前記混合物を EtOAc で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液、飽和 NaHCO_3 、次いでブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。残留物を逆相調製用 HPLC で精製し、標記化合物を得た (m.p. >209-211)。

【 0 1 0 2 】

実施例 12 : N-(3-{3-[4-(3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ナフタレン-1-イル]-ウレイド}-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミドの合成 10

【 化 2 8 】



12

20

30

【 0 1 0 3 】

0~5 の 5mL ジクロロメタン及び 5mL 飽和 NaHCO_3 水溶液中の 4-(2-クロロ-3-ニトロピリジン-3-イル)-ナフサ-1-イルアミン二塩酸塩 (0.203g, 0.544mmol) に、ホスゲン (トルエン中 2M, 0.72mL, 1.37mmol) を一部に、有機層に、シリンジにより、攪拌しないで加えた。前記混合物を 15 分間勢いよく攪拌し、次いで有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、減圧して濃縮した。残留物を 2mL の無水 THF で希釈し、5mL の無水 THF に溶解した N-(3-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド (0.148g, 0.544mmol) で処理した。前記混合物を室温にし、一晩攪拌した。次いで、溶媒を減圧して除き、生成物を SiO_2 のフラッシュクロマトグラフィーで、溶離剤として 1:1 のヘキサン : EtOAc を用いて精製し、0.050g の所望の尿素生成物を得た。 40

ラセミのベンジル-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピオン酸 (0.094mL, 0.418mmol) を 2mL の無水 DMF 中 0~5 で NaH (油中 60%, 18mg) に加えた。1 時間攪拌互上記尿素を加えた (0.050g, 0.0837mmol)。前記混合物を 2.5 時間 0~5 で、次いで室温で 1 時間攪拌し、次いで AcOH 及びエーテルで希釈した。有機層を水、 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を SiO_2 のフラッシュクロマトグラフィーで、溶離剤として 1:1 のヘキサン : EtOAc を用いて精製し、53mg の所望のピリジル-エーテルを得た。この材料を 2mL の EtOH 及び 1mL の EtOAc に溶解し、ギ酸アンモニウム (85mg) 及び触媒パラジウム-オン-カーボン (10%, 15mg) で処理した。前記混合物を 65 で 20 分間加熱し、室温に冷却し、珪藻土により濾過し、水、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶 50

媒を減圧して除き、次いで残留物を1,4-ジオキサン中2mLのEtOH及び1mLの4N HClに溶解した。前記混合物を75℃で25分間加熱し、減圧して濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。残留物を逆相調製用HPLCで精製し、2mgの標記化合物を得た。

【0104】

生物学的性質の評価

THP細胞におけるTNF産生の阻害

サイトカイン産生の阻害は、リポ多糖類刺激THP細胞におけるTNF産生の阻害を測定することによって観測できる(例えば、W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97参照)。すべての細胞及び試薬を、フェノールレッド及びL-グルタミンを有するRPMI 1640に希釈し、追加のL-グルタミン(合計: 4mM)、ペニシリン及びストレプトマイシン(それぞれ50ユニット/ml)及びウシ胎児血清(FBS, 3%)(GIBCO, すべて最終濃度)で補充した。アッセイを無菌条件下で行い、試験化合物の調製のみ非無菌であった。初期ストック溶液をDMSOで作製し、続いて所望の最終アッセイ濃度の2倍の濃度でRPMI 1640に希釈した。コンフルエントなTHP.1細胞(2×10^6 細胞/ml、最終濃度; American Type Culture Company, ロックヴィル, MD)を、125µlの試験化合物(2倍濃縮)又はDMSO溶媒(コントロール, ブランク)を含む96ウェルポリプロピレン丸底培養皿(Costar 3790; 無菌)に加えた。DMSO濃度は最終的に0.2%を超えなかった。細胞混合物を、リポ多糖類(LPS; 1µg/ml最終; Siga L-2630, 大腸菌血清型0111:B4由来; -80℃でエンドトキシンスクリーニングした蒸留水中に1mg/mlストックとして保存した)で刺激する前に30分間、37℃, 5%CO₂でブレインキュベートした。ブランク(刺激しない)にはH₂O溶媒をいれ、最終インキュベーション容積は250µlであった。一晚のインキュベーション(18~24時間)は上述の通り行った。アッセイを遠心プレートにより5分、室温、1600rpm(400×g)で終了し、上澄みをクリーンな96ウェルプレートに移し、-80℃で、市販のELISAキット(Biosource #KHC3015, カマリロ, CA)によりヒトTNFを分析するまで、保存した。データを非線型回帰(Hill方程式)により分析し、SASソフトウェアシステム(SAS institute, Inc., ケアリー, NC)を用いて用量反応曲線を作成した。計算したIC₅₀値は、最大TNF産生の50%減少を生じる試験化合物の濃度である。

上記合成例から得られるもの等の好ましい化合物を評価し、このアッセイでIC₅₀<10µMであった。

【0105】

その他のサイトカインの阻害

末梢血単球細胞、適した刺激、及び市販のELISAキット(又はラジオイムノアッセイ等のその他の検出方法)を用いる同様の方法により、特定のサイトカインについて、IL-1、GM-CSF、IL-6及びIL-8の阻害を示すことができる(例えば、J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835参照)。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/032989 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/44,
C07D 471/04, 491/04, 513/04, 498/04 // (C07D 471/04,
209/00, 221/00, 471/04, 221/00, 235/00, 471/04, 235/00,
239/00, 491/04, 221/00, 311/00)

(74) Agents: RAYMOND, Robert, P. et al.; Boehringer Ingelheim Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/32809

(22) International Filing Date: 11 October 2002 (11.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/530,254 18 October 2001 (18.10.2001) US

(71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors: CIRILLO, Pier, F.; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US); HAMMACH, Abdelhakim; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US); REGAN, John, R.; Boehringer Ingelheim Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

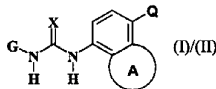
Published:
with international search report

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



WO 03/032989 A1

(54) Title: 1,4-DISUBSTITUTED BENZO-FUSED URIC COMPOUNDS AS CYTOKINE INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I) & (II) which are active as anti-inflammatory agents. Also disclosed are methods of using and making such compounds, wherein G, X, A and Q are described herein.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1,4-DISUBSTITUTED BENZO-FUSED UREA COMPOUNDS AS CYTOKINE INHIBITORS

APPLICATION DATA

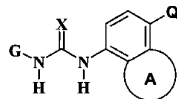
5

This application claims benefit to US provisional application serial no. 60/330,254 filed 10/18/2001.

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

10

This invention relates to 1,4-disubstituted benzo-fused urea compounds of formulas (I) & (II):



(I)/(II)

15

wherein G, X, A and Q of formulas (I)/(II) are defined below. The compounds of the invention inhibit production of cytokines involved in inflammatory processes and are thus useful for treating diseases and pathological conditions involving inflammation such as chronic inflammatory disease. This invention also relates to processes for preparing these compounds and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

20

BACKGROUND OF THE INVENTION

25

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

recognition of infectious agents. The inflammatory response plays an important role in limiting and controlling pathogenic infections.

- Elevated levels of proinflammatory cytokines are also associated with a number of diseases of autoimmunity such as toxic shock syndrome, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes and inflammatory bowel disease (Dinarello, C.A., *et al.*, 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). In these diseases, chronic elevation of inflammation exacerbates or causes much of the pathophysiology observed. For example, rheumatoid synovial tissue becomes invaded with inflammatory cells that result in destruction to cartilage and bone (Koch, A.E., *et al.*, 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28-38). Studies suggest that inflammatory changes mediated by cytokines may be involved in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) (Tashiro, H., *et al.*, 2001 Mar, *Coron. Artery Dis.* 12(2):107-13). An important and accepted therapeutic approach for potential drug intervention in these diseases is the reduction of proinflammatory cytokines such as TNF (also referred to in its secreted cell-free form as TNF α) and IL-1 β . A number of anti-cytokine therapies are currently in clinical trials. Efficacy has been demonstrated with a monoclonal antibody directed against TNF α in a number of autoimmune diseases (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24-5, 1997). These include the treatment of rheumatoid arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis (Rankin, E.C.C., *et al.*, 1997, *British J. Rheum.* 35: 334-342 and Stack, W.A., *et al.*, 1997, *Lancet* 349: 521-524). The monoclonal antibody is thought to function by binding to both soluble TNF α and to membrane bound TNF.
- A soluble TNF α receptor has been engineered that interacts with TNF α . The approach is similar to that described above for the monoclonal antibodies directed against TNF α ; both agents bind to soluble TNF α , thus reducing its concentration. One version of this construct, called Enbrel (Immunex, Seattle, WA) recently demonstrated efficacy in a Phase III clinical trial for the treatment of rheumatoid 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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

of allergic lung inflammation and acute lung injury. Ro 45-2081 is a recombinant chimeric molecule constructed from the soluble 55 kDa human TNF receptor fused to the hinge region of the heavy chain IgG1 gene and expressed in eukaryotic cells (Renzetti, *et al.*, 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

5

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

10

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).

15

20

25

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

30

WO 03/032989

PCT/US02/32809

include acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease.

- Elevation of several cytokines have been demonstrated during active inflammatory bowel disease (IBD). A mucosal imbalance of intestinal IL-1 and IL-1ra is present in patients with IBD. Insufficient production of endogenous IL-1ra may contribute to the pathogenesis of IBD (Cominelli, *et al.*, 1996, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 10, 49). Alzheimer disease is characterized by the presence of beta-amyloid protein deposits, neurofibrillary tangles and cholinergic dysfunction throughout the hippocampal region.
- The structural and metabolic damage found in Alzheimer disease is possibly due to a sustained elevation of IL-1 (Holden, *et al.*, 1995, *Med. Hypotheses*, 45, 559). A role for IL-1 in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) has been identified. IL-1ra showed a clear relationship to acute inflammatory events as well as to the different disease stages in the pathophysiology of HIV infection (Kreuzer, *et al.*, 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54). IL-1 and TNF are both involved in periodontal disease. The destructive process associated with periodontal disease may be due to a 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, HU-211, was shown to

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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
 5 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
 10 associated with this disease (N. Takabatake *et al.*, 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Elevated TNF α levels have also been found to be associated with congestive heart failure and the level has been correlated with severity of the disease (A.M. Feldman *et al.*, 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). In addition, TNF α has been implicated in reperfusion injury in lung (Borjesson *et al.*, 2000, *Amer. J.*
 15 *Physiol.*, 278, L3-12), kidney (Lemay *et al.*, 2000, *Transplantation*, 69, 959), and the nervous system (Mitsui *et al.*, 1999, *Brain Res.*, 844, 192).

TNF α is also a potent osteoclastogenic agent and is involved in bone resorption and diseases involving bone resorption (Abu-Amer *et al.*, 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307).
 20 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).

25 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).

30 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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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

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

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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).

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- activated in response to infection with certain viruses via the induction of proinflammatory cytokines such as IFN γ (Akaike, *et al.*, 1998, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 64). Patients, chronically infected with hepatitis B virus (HBV) can develop cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Viral gene expression and replication in HBV transgenic mice can be suppressed by a post-transcriptional mechanism mediated by IFN γ , TNF and IL-2 (Chisari, *et al.*, 1995, *Springer Semin. Immunopathol.* 17, 261). IFN γ can selectively inhibit cytokine induced bone resorption. It appears to do this via the intermediacy of nitric oxide (NO) which is an important regulatory molecule in bone remodeling. NO may be involved as a mediator of bone disease for such diseases as: the rheumatoid arthritis, tumor associated osteolysis and postmenopausal osteoporosis (Evans, *et al.*, 1996, *J. Bone Miner Res.* 11, 300). Studies with gene deficient mice have demonstrated that the IL-12 dependent production of IFN γ is critical in the control of early parasitic growth. Although this process is independent of nitric oxide the control of chronic infection does appear to be NO dependent (Alexander *et al.*, 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1355). NO is an important vasodilator and convincing evidence exists for its role in cardiovascular shock (Kilbourn, *et al.*, 1997, *Dis Mon.* 43, 277). IFN γ is required for progression of chronic intestinal inflammation in such diseases as Crohn's disease and inflammatory bowel disease (IBD) presumably through the intermediacy of CD4+ lymphocytes probably of the TH1 phenotype (Sartor 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10 Suppl 2, 43). An elevated level of serum IgE is associated with various atopic diseases such as bronchial asthma and atopic dermatitis. The level of IFN γ was negatively correlated with serum IgE suggesting a role for IFN γ in atopic patients (Teramoto *et al.*, 1998, *Clin Exp Allergy* 28, 74).
- WO 01/01986 discloses particular compounds alleged to having the ability to inhibit TNF-alpha. The specific inhibitors disclosed are structurally distinct from the novel compounds disclosed in the present application disclosed hereinbelow. Certain compounds disclosed in WO 01/01986 are indicated to be effective in treating the following diseases: dementia associated with HIV infection, glaucoma, optic-neuropathy, optic neuritis, retinal ischemia, laser induced optic damage, surgery or trauma-induced proliferative vitreoretinopathy, cerebral ischemia, hypoxia-ischemia, hypoglycemia,

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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. WO 02/32862 discloses that inhibitors of pro-inflammatory cytokines including TNF α are allegedly useful for treating acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke such as cigarette smoke. TNF α antagonists are apparently also useful for the treatment of endometriosis, see EP 1022027 A1. Infliximab, in clinical trials for RA, has also been indicated to be useful for treating various inflammatory diseases including Behcet's disease, uveitis and ankylosing spondylitis. Pancreatitis may also be regulated by inflammatory mediator production, see J Surg Res 2000 May 15 90(2)95-101; Shock 1998 Sep. 10(3):160-75. p38MAP kinase pathway plays an role in B.burgdorferi-elicited inflammation and may be useful in treating inflammation induced by the Lyme disease agent. Anguita, J. et. al., *The Journal of Immunology*, 2002,168:6352-6357.

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.

30

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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.

5 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.

10 All references cited in this application are incorporated herein in their entirety.

15 BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The work cited above supports the principle that inhibition of cytokine production will be beneficial in the treatment of various disease states.

20 It is therefore an object of the invention to provide 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,
25 using the novel compounds of the invention.

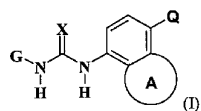
It is yet a further object of the invention to provide processes of preparation of the above-mentioned novel compounds.

30 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

WO 03/032989

PCT/US02/32809

In a first broad generic aspect of the invention, there are provided compounds of the formula (I):



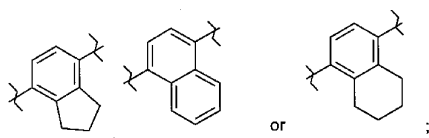
5

ring A is:

fused saturated or unsaturated ring containing 3-5 carbon atoms wherein ring A or the phenyl ring to which it is fused is optionally substituted by one or more C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, acetyl, aroyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy, halogen, methoxycarbonyl, phenylsulfonyl, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)_m, cyano, nitro or H₂NSO₂;

10

Preferred formula (I) compounds are those where ring A and the phenyl ring to which it is fused form:



15

G is a 5-membered heteroaryl ring;

wherein G is optionally substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

20

Q is a carbocyclic ring chosen from naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl and indenyl;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldiny, quinoxalinyl, quinoxaliny, isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indoliny, purinyl, tetrahydroquinolinyl, indazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl, pyrido-thiazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;
- wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,
- 10 each **Y** is independently chosen from
L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)$,
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ alkyl(OH), C₂₋₅ alkenyl, C₁₋₃ acyl,
heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl,
piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl and tetrahydrofuryl, heteroarylC₀₋₃ alkyl
- 15 wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,
pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl,
tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,
benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiofuranyl, quinoxaliny,
quinazolinyl and indazolyl and arylC₀₋₃ alkyl,
- 20 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃
alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxy carbonyl, $-NR_5R_6$ or $NR_5R_6-C(O)-$;
each **R₅** or **R₆** is independently:
hydrogen, arylC₀₋₃ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or
heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is as hereinabove described for **Y**,
- 25 heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is as hereinabove
described for **Y**, C₁₋₃ acyl, aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is
optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, hydroxy, mono- or di-C₁₋₃alkylaminocarbonyl,
mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;
- 30 each **R₁** is independently:

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- C₁₋₁₀ alkyl branched or unbranched, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₁₀ alkyl is optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen; or R₁ is
- 5 cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy or cycloheptyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- phenyloxy or benzyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- 10 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- 15 C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl each being optionally substituted with one to three C₁₋₃ branched or unbranched alkyl, phenyl or naphthyl;
- cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein each optionally substituted with one to three
- 20 C₁₋₃ alkyl groups;
- oxo, nitrile, halogen; or
- C₃₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain wherein one or more methylene
- 25 groups are optionally replaced by O, N or S(O)_m and wherein said alkynyl group is 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;
- 30 each R₂ is independently:

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally halogenated, C₁₋₆acyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy optionally halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m branched or unbranched or phenyl-S(O)_m;
- 5 each R₃ is independently C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, arylC₀₋₆ alkyl, heteroarylC₀₋₆ alkyl or heterocyclyl C₀₋₆ alkyl each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- each m is independently 0, 1 or 2;
- 10 and X is O or S;
- or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof;

with the proviso that the following compounds are excluded:

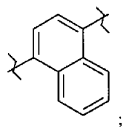
- 15 1-[5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-morpholin-4-yl-indan-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea and
- 1-[5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)naphthalen-1-yl]-urea.

20

In one embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (I) as described in the first generic embodiment immediately above and wherein:

- 25 G is pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl or oxazolyl;
- wherein G is optionally substituted by one to three R₁, R₂ or R₃;

ring A and the phenyl ring to which it is fused form:



WO 03/032989

PCT/US02/32809

- Q** is
 a ring system chosen from benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl,
 benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, indolyl, isoindolyl, imidazo[4,5-
 5 b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, purinyl, indazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl,
 quinazolinyl, benzopyranyl, benzoxazinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl,
 pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl and pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl;
 wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**;
- 10 **R₁** is
 C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one
 to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen,
 or **R₁** is
 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl,
 15 bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃
 alkyl, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- R₃** is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl,
 heteroarylC₀₋₆ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl,
 20 pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl,
 thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl,
 benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl,
 benzothiofuranyl, quinoxalinyl, quinazolinyl and indazolyl or heterocyclylC₀₋₆ alkyl
 wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl,
 25 pyrrolidinyl and tetrahydrofuryl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl;
 and
X is O.

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

G is pyrrolyl, imidazolyl or pyrazolyl,
wherein **G** is optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

- 5 each **Y** is independently chosen from
L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)-$,
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ alkyl(OH), C₂₋₅ alkenyl, C₁₋₃ acyl,
heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl,
and pyrrolidinyl, heteroarylC₀₋₃ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl,
10 pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl,
and oxazolyl, phenyl, naphthyl, benzyl and phenethyl,
wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃
alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxycarbonyl or $-NR_5R_6$;
each **R₅** or **R₆** is independently:
15 hydrogen, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃
alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl,
tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein
the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl, C₁₋₃ acyl,
aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅
20 alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃
alkylsulfonyl;

- R₁** is
C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₉ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one
25 to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl, fluoro, bromo or chloro;
and
R₃ is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl,
morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl each optionally substituted with one
to three C₁₋₃ alkyl.

30

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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

G is pyrazolyl optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

5

Q is chosen from imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl and pyrrolo[3,2-c]pyridinyl;
wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**;

10

each **Y** is independently chosen from

L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}$ or $>C(O)$,
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, pyridinylC₀₋₃ alkyl or benzyl,

15

wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₄ acyl or $-NR_5R_6$; and

each **R₅** or **R₆** is independently:

hydrogen, phenyl, benzyl, C₃₋₆ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl,

20

tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyridinylC₀₋₃ alkyl, pyridinylcarbonyl, C₁₋₃ acyl, benzoyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl.

25

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

30

G is 2H-pyrazol-3-yl optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

PCT/US02/32809

Chemical structures 1-10 are shown, representing various fused ring systems with substituents Z, Y, and S. The structures include:

- Structure 1: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 2: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 3: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 4: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 5: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 6: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 7: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 8: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 9: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.
- Structure 10: A fused ring system with a pyridine ring fused to a five-membered ring containing a nitrogen atom (N) and a substituent Y. The pyridine ring has a substituent Z at the 2-position.

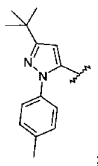
10 **R₁** is
 CF_3 , OCF_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})_3$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;
 and
R₂ is phenyl or benzyl each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl.

WO 03/032989

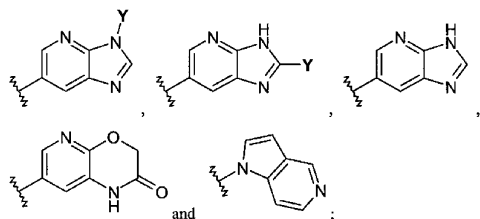
PCT/US02/32809

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

5 **G** is:



Q is chosen from



10

Y is independently chosen from

L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond or $-(CH_2)_{1-3}-$,

C_{1-5} alkyl branched or unbranched, morpholinyl, C_{0-3} alkyl or benzyl; and

15 each **R₅** or **R₆** is independently:

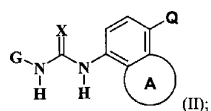
hydrogen, phenyl, benzyl or C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-3} alkyl.

In a second broad generic aspect of the invention, there are provided compounds of the

20 formula (II):

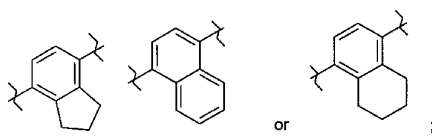
WO 03/032989

PCT/US02/32809



ring A is:

- 5 fused saturated or unsaturated ring containing 3-5 carbon atoms wherein ring A or the phenyl ring to which it is fused is optionally substituted by one or more a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, acetyl, aryl, C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy, halogen, methoxycarbonyl, phenylsulfonyl, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)_m, cyano, nitro or H₂NSO₂;
- 10 Preferred formula (II) compounds are those where ring A and the phenyl ring to which it is fused form:



G is

- 15 a 6-membered monocyclic heteroaryl ring chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and pyridazinyl;
- a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, indazolyl, imidazo-
- 20 pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl, pyrido-thiazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;
- a 3-7 membered carbocyclic ring aromatic or nonaromatic;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

wherein **G** is optionally substituted by one or more **R₁**, **R₂** or **R₃**;

Q is

- 5 a carbocyclic ring chosen from naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl and indenyl;
- a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldiny, quinazolinyl, quinoxaliny, isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, tetrahydroquinolinyl, indazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl, pyrido-thiazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;
- 10 wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,
- each **Y** is independently chosen from
- L-NR₅R₆** wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)-$, hydrogen, oxo, C_{1-5} alkyl branched or unbranched, C_{1-3} alkyl(OH), C_{2-5} alkenyl, C_{1-3} acyl, heterocyclyl C_{0-3} alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl and tetrahydrofuryl, heteroaryl C_{0-3} alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiofuranyl, quinoxaliny, quinazolinyl and indazolyl and aryl C_{0-3} alkyl,
- 25 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-4} acyl, C_{1-5} alkoxy-carbonyl, $-NR_5R_6$ or $NR_5R_6-C(O)-$;
- each **R₅** or **R₆** is independently:
- 30 hydrogen, aryl C_{0-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-3} alkyl, heterocyclyl C_{0-3} alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is as hereinabove described for **Y**,

WO 03/032989

PCT/US02/32809

heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is as hereinabove described for **Y**, C₁₋₃ acyl, aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, hydroxy, mono- or di-C₁₋₃alkylaminocarbonyl, mono or diC₁₋₃ alkylamino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;

5

each **R₁** is independently:

C₁₋₁₀ alkyl branched or unbranched, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₁₀ alkyl is optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen,

10

or **R₁** is

phenyl, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy or cycloheptyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

phenyloxy or benzyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups,

15

nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;

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

20

C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl each being optionally substituted with one to three

C₁₋₅ branched or unbranched alkyl, phenyl or naphthyl,

cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl,

25

bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups;

morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl or tetrahydrofuryl,

30

oxo, nitrile, halogen; or

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- C₃₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, N or S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to 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;
- each **R₂** is independently:
- a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally halogenated, C₁₋₆acyl, aroyl, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy optionally halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C₁₋₄ alkyl-S(O)_m branched or unbranched or phenyl-S(O)_m;
- each **R₃** is independently
- C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, arylC₀₋₆ alkyl, heteroarylC₀₋₆ alkyl, heterocyclyl C₀₋₆ alkyl each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- amino wherein the nitrogen atom is optionally mono- or di-substituted by C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, arylC₀₋₆ alkyl, heteroarylC₀₋₆ alkyl and heterocyclyl C₀₋₆ alkyl;
- J-S(O)_m-NR₇-** wherein the nitrogen atom is covalently attached to **G**;
- or **R₃** is **J-NR₇-C(O)-**,
- wherein
- R₇** is hydrogen or C₁₋₃ alkyl;
- J** is chosen from C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms, arylC₀₋₆ alkyl, heteroarylC₀₋₆ alkyl and heterocyclyl C₀₋₆ alkyl;
- each **m** is independently 0, 1 or 2;
- and **X** is O or S;
- or the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.
- In yet still another embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (II) as described in the embodiment immediately above and wherein:

WO 03/032989

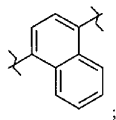
PCT/US02/32809

G is a 6-membered monocyclic heteroaryl ring chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl;

5 phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl or C₃₋₇ cycloalkyl;

wherein **G** is optionally substituted by one to three **R**₁, **R**₂ or **R**₃;

ring **A** and the phenyl ring to which it is fused form:



10

Q is

a ring system chosen from benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, indolyl, isoindolyl,

15 imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, purinyl, indazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, benzopyranyl, benzoxazinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl,

pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl and pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl;

wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,

20

R₁ is

C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₉ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl,

25 or **R**₁ is

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

R₂ is

halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl or C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy each optionally halogenated;

- 5 **R₃** is **J-S(O)_m-NR₇** wherein the nitrogen atom is covalently attached to **G** and wherein **J** is chosen from a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms, aryl/C₀₋₆ alkyl, heteroaryl/C₀₋₆ alkyl and heterocyclyl C₀₋₆ alkyl;
and
X is O.

10

In another embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (II) as described in the embodiment immediately above and wherein:

- 15 **G** is pyridinyl, phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl or C₃₋₇ cycloalkyl;
wherein **G** is optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

wherein each **Y** is independently chosen from

L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond or -(CH₂)₁₋₅;

- 20 hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ acyl, heterocyclyl/C₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, heteroaryl/C₀₋₃ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and oxazolyl, phenyl, naphthyl, benzyl and phenethyl,
25 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxycarbonyl or -NR₅R₆;
each **R₅** or **R₆** is independently:
hydrogen, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, C₃₋₇ cycloalkyl/C₀₋₃ alkyl, heterocyclyl/C₀₋₃ alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl,
30 tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl, heteroaryl/C₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and

WO 03/032989

PCT/US02/32809

pyridazinyl, C₁₋₃ acyl, aryl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonfylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;

- 5 **R₁** is
C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₉ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl, fluoro, bromo or chloro or **R₁** is morpholinyl or phenyl;
and
10 **R₃** is J-S(O)_m-NR₇- wherein the nitrogen atom is covalently attached to **G** and wherein **J** is chosen from a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms and aryl/C₀₋₆ alkyl.

- 15 In yet another embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (II) as described in the embodiment immediately above and wherein:

- G** is pyridinyl, phenyl, cyclopropyl or naphthyl each optionally substituted by one to
20 three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

Q is chosen from imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, isoquinolinyl, purinyl and pyrrolo[3,2-c]pyridinyl;

- 25 wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,

wherein each **Y** is independently chosen from

- L-NR₅R₆** wherein **L** is a bond or -(CH₂)₁₋₅,
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, heterocyclyl/C₀₋₃ alkyl wherein the
30 heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, pyridinyl/C₀₋₃ alkyl or benzyl,

WO 03/032989

PCT/US02/32809

wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₄ acyl or -NR₆R₆;

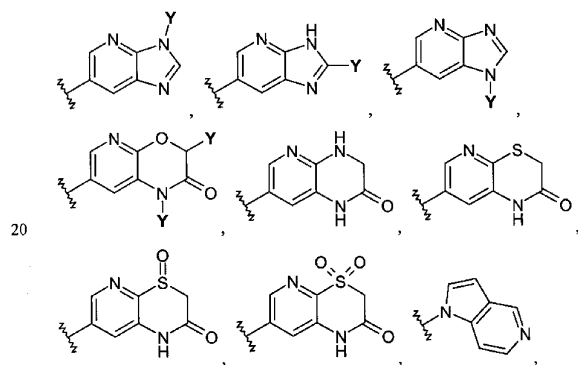
each **R₅** or **R₆** is independently:

- hydrogen, phenyl, benzyl, C₃₋₆ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or
 5 heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl, pyridinylC₀₋₃ alkyl, pyridinylcarbonyl, C₁₋₃ acyl, benzoyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;
- 10 **R₇** is hydrogen; and
J is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms.

In still another embodiment of the invention there are provided compounds of the

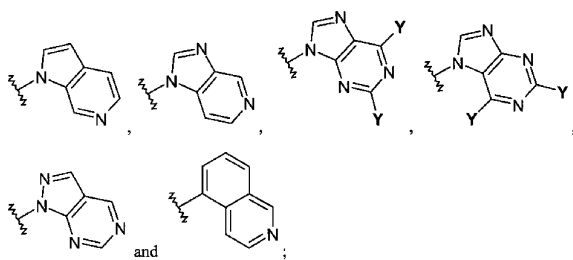
- 15 formula (II) as described in the embodiment immediately above and wherein:

Q is chosen from:



WO 03/032989

PCT/US02/32809

**R₁** is

- 5 **R₁** is morpholinyl, phenyl, CF₃, OCF₃, -C(CH₃)₃, -C(CH₂F)₃ or -CH₂C(CH₃)₃;

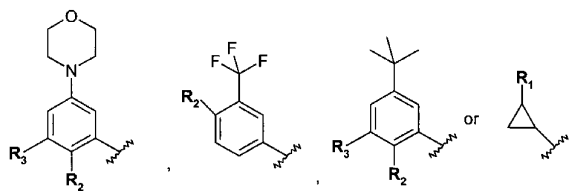
R₂ is

chloro, bromo, fluoro, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, CF₃ or OCF₃;
and

- 10 **J** is C₁₋₃ alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms.

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

15

G is:

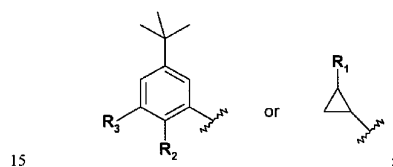
WO 03/032989

PCT/US02/32809

5

- 10 In still another embodiment of the invention there are provided compounds of the formula (II) as described in the embodiment immediately above and wherein:

G is:



Y is independently chosen from

L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond or $-(CH_2)_{1-3}$,

C_{1-5} alkyl branched or unbranched, morpholinyl C_{0-3} alkyl or benzyl; and

- 20 each **R₅** or **R₆** is independently:

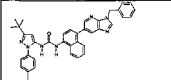
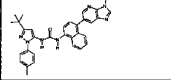
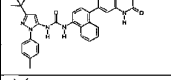
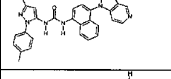
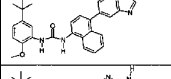
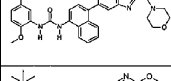
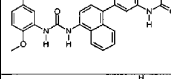
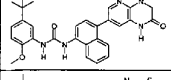
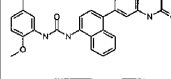
hydrogen, phenyl, benzyl or C_{3-6} cycloalkyl C_{0-3} alkyl.

- Table I contains representative compounds of the invention which have been made by
 25 according to the general methods and examples in the sections below.

WO 03/032989

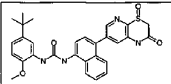
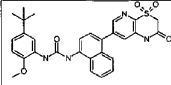
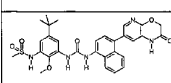
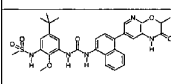
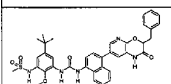
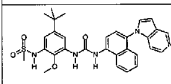
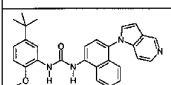
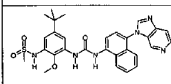
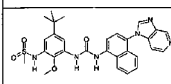
PCT/US02/32809

TABLE I

	1-[4-(3-Benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-lambda-4-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,4,4-trioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-lambda-6-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-methanesulfonamide;
	N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-methanesulfonamide;
	N-(3-{3-[4-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide;
	N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-phenyl)-methanesulfonamide;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
	N-(5-tert-Butyl-3-[3-(4-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide;
	N-(5-tert-Butyl-3-[3-(4-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide and

the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

WO 03/032989

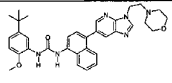
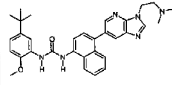
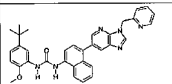
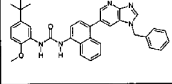
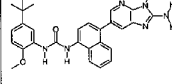
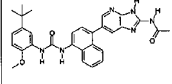
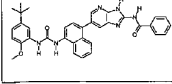
PCT/US02/32809

Table II contains representative compounds of the invention which can be made by according to the general methods and examples in the sections below.

5

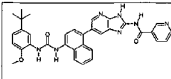
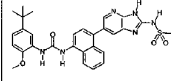
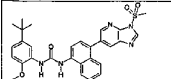
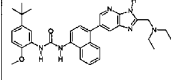
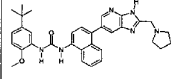
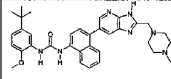
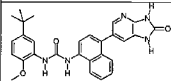
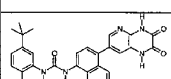
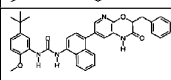
10

TABLE II

	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-naphthalen-1-yl)-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-naphthalen-1-yl)-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-(3-pyridin-2-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl)-urea;
	1-[4-(1-Benzyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
	1-[4-(2-Amino-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
	N-(6-{4-[3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-acetamide;
	N-(6-{4-[3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-benzamide;

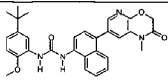
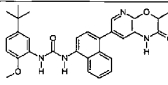
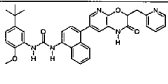
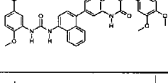
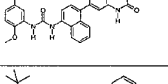
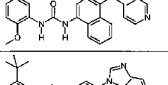
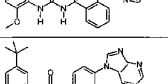
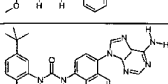
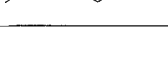
WO 03/032989

PCT/US02/32809

	N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-nicotinamide;
	N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3-methanesulfonyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-diethylaminomethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-[4-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;

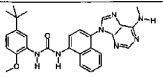
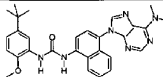
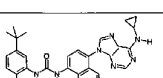
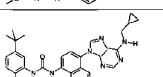
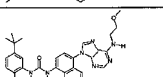
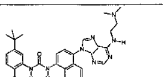
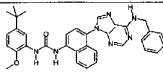
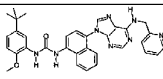
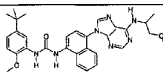
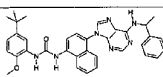
WO 03/032989

PCT/US02/32809

	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-3-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{3-(2-dimethylamino-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-isoquinolin-5-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-purin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-[4-(6-Amino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;

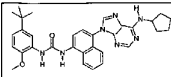
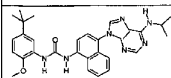
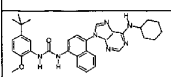
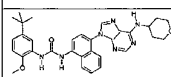
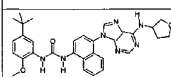
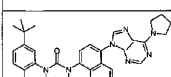
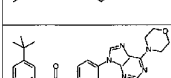
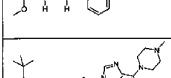
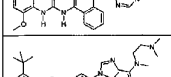
WO 03/032989

PCT/US02/32809

	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-methylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-dimethylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclopropylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(cyclopropylmethyl-amino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-methoxy-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-dimethylamino-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-[4-(6-Benzylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[(pyridin-2-yl)methyl]-amino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(1-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

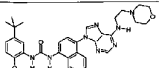
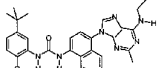
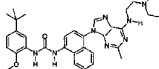
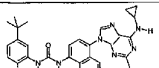
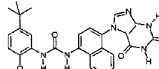
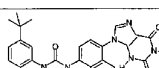
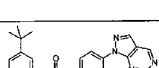
WO 03/032989

PCT/US02/32809

	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclopentylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclohexylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-pyrrolidin-1-yl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-yl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

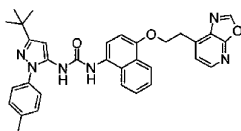
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{6-ethylamino-2-methyl-purin-9-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{2-methyl-6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{6-cyclopropylamino-2-methyl-purin-9-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-{2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-9-yl}-naphthalen-1-yl]-urea;
	1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-naphthalen-1-yl]-urea and

the pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

In another distinct embodiment, there is also provided the following compound possessing anticytokine activity:

WO 03/032989

PCT/US02/32809



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

Some of the compounds of formulas (I) & (II) 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 with a terminal oxygen, such as methoxy, ethoxy, propoxy, and butoxy. All alkyl, alkenyl and alkynyl groups shall be understood as being C₁₋₁₀ branched or unbranched where structurally possible and unless otherwise specified. Other more specific definitions are as follows:

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

The term "carbocycle" shall be understood to mean an aliphatic hydrocarbon radical

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- containing from three to twelve carbon atoms. Carbocycles include hydrocarbon rings containing from three to ten carbon atoms. These carbocycles may be either aromatic or non-aromatic ring systems. The non-aromatic ring systems may be mono- or polyunsaturated. Preferred carbocycles unless otherwise specified include but are not
- 5 limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptanyl, cycloheptenyl, phenyl, indanyl, indenyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, naphthyl, decahydronaphthyl, benzocycloheptanyl and benzocycloheptenyl.
- 10 The term "heterocycle" refers to a stable nonaromatic 4-8 membered (but preferably, 5 or 6 membered) monocyclic or nonaromatic 8-11 membered bicyclic heterocycle radical which may be either saturated or unsaturated. Each heterocycle consists of carbon atoms and one or more, preferably from 1 to 4 heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen and sulfur. The heterocycle may be attached by any atom of the cycle, which results in the
- 15 creation of a stable structure. Preferred heterocycles include but are not limited to, for example pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, oxazoliny, thiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrroliny, tetrahydropyrimidinyl, decahydroquinoliny, decahydroisoquinoliny, thiomorpholiny, thiazolidiny.
- 20 The term "heteroaryl" shall be understood to mean an aromatic 5-8 membered monocyclic or 8-11 membered bicyclic ring containing 1-4 heteroatoms chosen from N,O and S. Included are the partially or fully saturated derivatives thereof. Such heteroaryls unless otherwise specified include: pyridiny, pyrimidinyl, pyraziny, pyridaziny,
- 25 pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, quinoliny, isoquinoliny, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiofuranyl, quinoxaliny, quinazolinyl and indazolyl.
- 30 The term "heteroatom" as used herein shall be understood to mean atoms other than carbon such as O, N, S and P.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- In all alkyl groups or carbon chains where one or more carbon atoms are optionally replaced by heteroatoms: O, S or N, it shall be understood that if N is not substituted then it is NH, it shall also be understood that the heteroatoms may replace either terminal carbon atoms or internal carbon atoms within a branched or unbranched carbon chain.
- 5 Such groups can be substituted as herein above described by oxo to result in definitions such as but not limited to: acyl, alkoxycarbonyl, alkylthiosulfone, alkylthiosulfonyl, amido etc.
- 10 The term "aryl" as used herein unless otherwise specified shall be understood to mean aromatic carbocycle or heteroaryl as defined herein.
- Terms which are analogs of the above cyclic moieties such as aryloxy, heterocycloxy or heteroaryl amine shall be understood to mean an aryl, heteroaryl, heterocycle as defined
- 15 above attached to it's respective group.
- As used herein, "nitrogen" and "sulfur" include any oxidized form of nitrogen and sulfur and the quaternized form of any basic nitrogen. For example, if Y is -S-C₁₋₆ alkyl, unless otherwise specified, this shall be understood to include -S(O)-C₁₋₆ alkyl and -S(O)₂-C₁₋₆
- 20 alkyl.
- The term "halogen" as used in the present specification shall be understood to mean bromine, chlorine, fluorine or iodine.
- 25 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.
- 30 The invention includes pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formulas (I) & (II) . A "pharmaceutically acceptable derivative" refers to any

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acids include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, perchloric, fumaric, maleic, phosphoric, glycolic, lactic, salicylic, succinic, toluene-p-sulfuric, tartaric, acetic, citric, methanesulfonic, formic, benzoic, malonic, naphthalene-2-sulfuric and benzenesulfonic acids. Other acids, such as oxalic acid, while not themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of this invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. Salts derived from appropriate bases include alkali metal (*e.g.*, sodium), alkaline earth metal (*e.g.*, magnesium), ammonium and N-(C₁-C₄ alkyl)₄⁺ salts.

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

METHODS OF USE

WO 03/032989

PCT/US02/32809

In accordance with the invention, there are provided methods of using the compounds of the formulas (I) & (II). The compounds of the invention effectively block inflammatory cytokine production from cells. The inhibition of cytokine production is an attractive means for preventing and treating a variety of cytokine mediated diseases or conditions associated with excess cytokine production, *e.g.*, diseases and pathological conditions involving inflammation. Thus, the compounds are useful for the treatment of diseases and conditions as described in the Background section, including the following conditions and diseases:

osteoarthritis, atherosclerosis, contact dermatitis, bone resorption diseases, reperfusion injury, asthma, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus and insulin-dependent diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, toxic shock syndrome, Alzheimer's disease, toxic shock syndrome, diabetes, inflammatory bowel diseases, acute and chronic pain as well as symptoms of inflammation and cardiovascular disease, stroke, 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, syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis, complications including restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty, traumatic arthritis, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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
5 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
10 central nervous system disorders, hemodialysis, leukopheresis, granulocyte transfusion associated syndromes, and necrotizing enterocolitis.

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
15 infusion, sublingually, transdermally, orally, topically or by inhalation. The preferred modes of administration are oral and intravenous.

The compounds of this invention may be administered alone or in combination with adjuvants that enhance stability of the inhibitors, facilitate administration of pharmaceutical
20 compositions containing them in certain embodiments, provide increased dissolution or dispersion, increase inhibitory activity, provide adjunct therapy, and the like, including other active ingredients. Advantageously, such combination therapies utilize lower dosages of the conventional therapeutics, thus avoiding possible toxicity and adverse side effects incurred when those agents are used as monotherapies. Compounds of the
25 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 formulas (I) &
30 (II) (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.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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. Reference in this regard may be made to H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990), Cappola *et al.* US application ser. no. 09/902,822 and US provisional application ser. no. 60/313,527. 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. Reference in this regard may also be made to US provisional application no. 60/339,249. For oral doses, up to 2000 mg/day may be required. As the skilled artisan will appreciate, lower or higher doses may be required depending on particular factors. For instance, specific dosage and treatment regimens will depend on factors such as the patient's general health profile, the severity and course of the patient's disorder or disposition thereto, and the judgment of the treating physician.

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

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

WO 03/032989

PCT/US02/32809

commercially available or easily prepared from commercially available materials by those skilled in the art.

GENERAL SYNTHETIC METHODS

5

The invention additionally provides for methods of making the compounds of the formulas (I) & (II). The compounds of the invention may be prepared by the general methods and examples presented below, and methods known to those of ordinary skill in the art. Further reference in this regard may be made to US Pat. no. 6,297,381, US application nos. 09/505,582, 09/484,638, 09/735,160, 09/902,085, 09/698,442, 10 09/834,797, 09/611,109, US provisional application nos. 60/206,327, 60/216,283, 60/295,909, 60/293,600, 60/291,425, 60/283,642 and 60/268,841. Each of the aforementioned are incorporated herein by reference in their entirety.

- 15 In all schemes "G" in the formulas shown below shall have the meaning of "G" in the formulas (I) and (II) of the invention described hereinabove. "G'" (G prime) shall have the meaning of



- 20 in the formulas (I) and (II) or a precursor of that moiety.

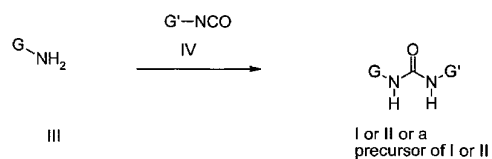
The compounds of the invention may be prepared by Method A, B, C or D as illustrated in Scheme I, preferably Method C.

- 25 Scheme I

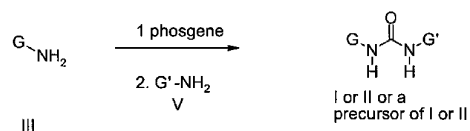
WO 03/032989

PCT/US02/32809

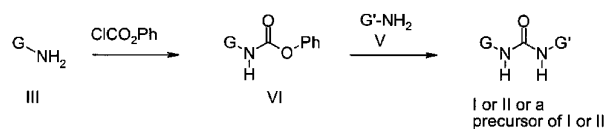
Method A



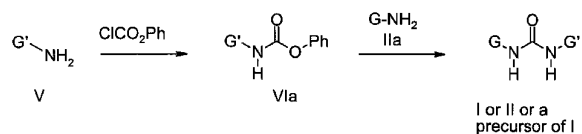
Method B



Method C



Method D



In Method A, a mixture of an arylamine of formula III and an arylisocyanate of formula
 5 IV is dissolved in a non-protic, anhydrous solvent such as THF, ether, toluene, dioxane or

WO 03/032989

PCT/US02/32809

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 from an appropriate solvent such as ethyl acetate/hexanes, ethyl acetate/MeOH, THF/petroleum ether, EtOH/water or by silica gel chromatography, using
5 for example, hexanes and ethyl acetate as eluents, provides the product of formula I or II or precursors thereof.

In Method B, an arylamine of formula III is dissolved in a halogenated solvent, such as methylene chloride, chloroform or dichloroethane. The preferred solvent is methylene
10 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,
15 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 or II or precursors thereof.

20

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
25 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*.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

In Method C, an arylamine of formula III 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 VI. The carbamate and arylamine V are mixed in a non-protic, anhydrous solvent such as DMSO, THF, ether, toluene, dioxane, methylene chloride or ethyl acetate. The mixture is stirred at between 0 - 110° C, preferably at between about 50 °C and reflux temperature, for 2 - 24 h, and the volatiles are removed. Purification of the residue as above provides the product of formula I or II or precursors thereof. This process can also be performed in the reverse sense as illustrated by Method D.

Arylamine intermediates of formula III are either commercially available or can be made by methods known to those skilled in the art. Further reference in this regard may be made to the U.S. applications cited in the first paragraph of this section. Methods by which intermediates IV and V may be prepared are also known to those skilled in the art. Some of these methods are exemplified below.

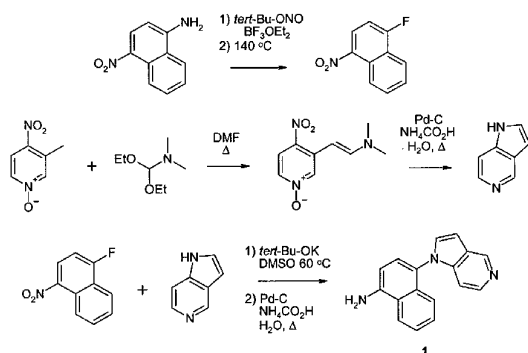
WO 03/032989

PCT/US02/32809

SYNTHETIC EXAMPLES

Example 1: Synthesis of 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)pyrrolo[3,2-c]pyridine

5



In a dry round-bottom flask under inert atmosphere and equipped with a magnetic stirrer bar was added boron trifluoride etherate (2.65 mL, 20.93 mmol, 1.5 equiv.). To this reagent cooled to 0 °C a solution of 4-nitro-1-naphthylamine (2.626 g, 13.95 mmol, 1 equiv.) in 39 mL anhydrous DME was slowly added *via* syringe. 15 min after the addition was complete, a solution of *tert*-butyl nitrite (2.00 mL, 16.74 mmol, 1.2 equiv.) in 15 mL anhydrous DME was added dropwise *via* syringe. The mixture was allowed to reach room temperature and stir 1 h. The reaction was then cooled to 0 °C without stirring. The precipitated green/gold diazonium tetrafluoroborate salt was collected by filtration (3.858 g, 13.44 mmol, 96%).

The nitronaphthalene diazonium tetrafluoroborate salt from above (3.448 g, 12.0 mmol, 1 equiv.) was suspended in 100 mL xylenes, heated to reflux for 1 h, then allowed to cool back to room temperature. Water was then added and the product extracted twice with

WO 03/032989

PCT/US02/32809

ether. The combined extracts were dried (MgSO_4), filtered, and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on SiO_2 using 10% EtOAc in hexanes as eluent, providing 1.95 g of 4-fluoro-1-nitronaphthalene (10.20 mmol, 85% yield).

5 3-Methyl-4-nitro-pyridine-N-oxide (5.34 g, 34.7 mmol, 1 equiv.) and N,N-dimethylformamide diethyl acetal (10.5 mL, 61.4 mmol, 1.8 equiv.) were combined in 50 mL anhydrous DMF and heated to 120 °C for 3 h. The reaction was allowed to cool back to room temperature and the DMF solvent was removed in *vacuo*. The residue was
10 treated with ~80 mL toluene, which was then removed in *vacuo* as well. Finally the residue was mixed with benzene and filtered. The desired vinyl amine was obtained as a dark purple solid (6.74 g, 32.2 mmol, 93%), which was used as is in the next step.

The vinyl amine from above (3.37 g, 16.1 mmol, 1 equiv.) and 1.75 mL of water were
15 mixed in 50 mL EtOH. Ammonium formate (4.56 g, 72.5 mmol) and 10% palladium-on-carbon (600 mg) were added and the mixture was heated to a gentle reflux for 1 h. TLC and MS (ES^+) revealed no starting material but showed the presence of two major components, the desired 5-aza-indole and its N-oxide. The reaction was left stirring for a further 2 h after more ammonium formate and more palladium catalyst were added.
20 Finally the reaction was cooled to room temperature, filtered and solvents removed *in vacuo*. 5% NaOH aqueous solution was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organics were dried (MgSO_4), filtered, and the solvent was removed *in vacuo*, providing 0.555 g of desired 5-aza-indole (4.70 mmol, 29% yield).

25 The 5-aza-indole from above (425 mg, 3.60 mmol, 1 equiv.) was added to potassium tert-butoxide (404 mg, 3.60 mmol, 1 equiv.) in 7.0 mL anhydrous DMSO at room temperature. When all solids had completely dissolved (brown color present), 4-fluoro-1-nitro-naphthalene from above (688 mg, 3.60 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was heated to 60 °C for 15 min. The reaction was allowed to cool, quenched with
30 saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted repeatedly with EtOAc. The combined extracts were washed twice with water and once with brine, then dried (MgSO_4), filtered

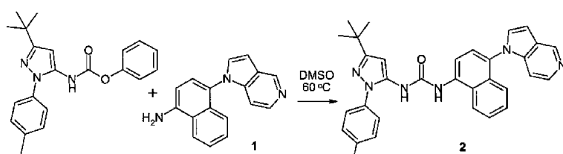
WO 03/032989

PCT/US02/32809

and the solvent removed *in vacuo*. The desired product was purified by a short column of SiO₂, using 3% MeOH in dichloromethane as eluent providing 650 mg of the 4-indolo-1-nitronaphthalene derivative (2.25 mmol, 62%).

- 5 The 4-indolo-1-nitronaphthalene from above (167 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 12 mL EtOH and 12 mL EtOAc. Ammonium formate (218 mg, 3.46 mmol, 6 equiv.) and 10% palladium-on-carbon (60 mg) were then added and the mixture was gently refluxed for 20 min. The reaction was allowed to cool, filtered, the catalyst washed with EtOAc and solvents removed *in vacuo* providing a light tan foam (206 mg).
- 10 This was taken up in dichloromethane and filtered through 0.45 μ m membrane to remove left over traces of ammonium formate. Concentration of the filtrate gave 142 mg (0.55 mmol, 94%) of the title compound.

15 **Example 2: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(4-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea**



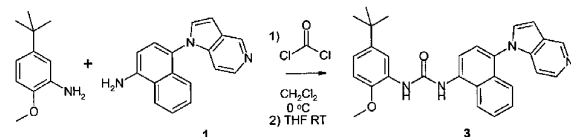
- (5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-carbamate phenyl ester (144 mg, 0.411 mmol, 1.1 equiv.) and 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (Example 1) (97 mg, 0.374 mmol, 1 equiv.) were combined in 2 mL anhydrous DMSO. The mixture was stirred under inert atmosphere for 1.5 h, then heated to 60 °C for 0.5 h. The reaction was allowed to cool, quenched with 5% aqueous NaOH and extracted with EtOAc three times. The combined organic extracts were washed with water, then brine.
- 25 They were then dried (MgSO₄), filtered, and the solvents were removed *in vacuo*. The

WO 03/032989

PCT/US02/32809

residue was purified by column chromatography using 3-4% MeOH in dichloromethane providing 161 mg title compound (0.313 mmol, 84%) as a glassy solid.

Example 3: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea

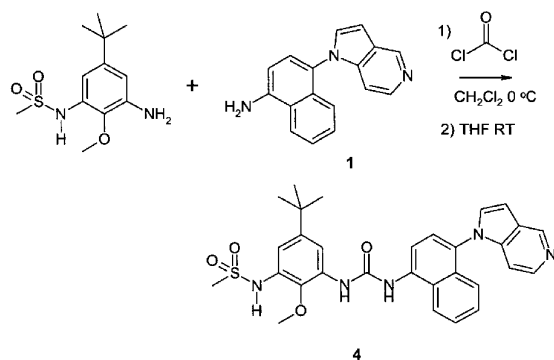


4-*tert*-Butyl-*o*-anisidine (54 mg, 0.301 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 15 mL dichloromethane and 15 mL of saturated aqueous NaHCO₃ solution was added. The biphasic mixture was cooled to 0 °C and phosgene (~2 M solution in toluene, 0.75 mL) was added to the organic layer *via* syringe in one portion, without stirring. The mixture was then stirred vigorously for 10 min, then the layers were separated. The aqueous layer was extracted once with dichloromethane and the combined organics were dried (Na₂SO₄), filtered and most of the dichloromethane was removed *in vacuo*, leaving the toluene. To this isocyanate residue was then added 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)pyrrolo[3,2-*c*]pyridine(Example 1) (77 mg, 0.297 mmol, 1 equiv.) dissolved in 5 mL anhydrous THF. The mixture was left to stir at room temperature for 2 h, then the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO₂ using dichloromethane / MeOH eluent mixtures. The isolated enriched fraction was further purified by reverse-phase preparative HPLC to provide 20 mg of the title compound as a white foam.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Example 4: Synthesis of *N*-[5-*tert*-butyl-2-methoxy-3-[3-(4-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)naphthalen-1-yl]ureido]-phenyl]-methanesulfonamide

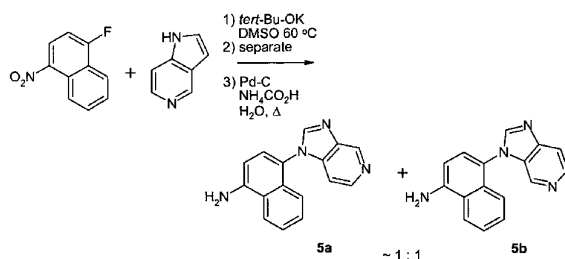


- 5 *N*-(3-Amino-5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide (75 mg, 0.266 mmol, 1 equiv.) was dissolved in 20 mL dichloromethane and 20 mL of saturated aqueous NaHCO_3 solution was added. The biphasic mixture was cooled to 0 °C and phosgene (~2 M solution in toluene, 0.44 mL) was added to the organic layer *via* syringe in one portion without stirring. The mixture was then stirred vigorously for 10 min, then the layers were separated. The aqueous layer was extracted once with dichloromethane and the combined
- 10 organics were dried (Na_2SO_4), filtered and most of the dichloromethane was removed *in vacuo*, leaving the toluene. To this isocyanate residue was then added 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (Example 1) (46 mg, 0.177 mmol, 1 equiv.) dissolved in 5 mL anhydrous THF. The mixture was left to stir at room temperature
- 15 overnight, then the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on SiO_2 using dichloromethane / MeOH eluent mixtures. The title compound (34 mg) was isolated as a pink foam.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Example 5: Synthesis of 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine (5a) and 1-(4-aminonaphthalen-1-yl)-1*H*-imidazo[5,4-*c*]pyridine (5b)

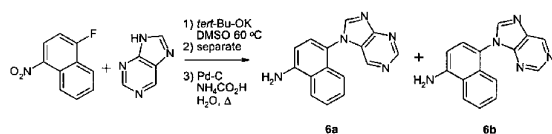


- 5 5-Aza-benzimidazole (312 mg, 2.62 mmol, 1 equiv.) in 5 mL anhydrous DMSO was treated with potassium *tert*-butoxide (294 mg, 2.62 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature. When the mixture was completely homogeneous, 4-fluoro-1-nitro-naphthalene (500 mg, 2.62 mmol, 1 equiv.) was added in one portion and the mixture was heated to 60 °C for 0.5 h. The reaction was allowed to cool, then quenched with dilute
- 10 aqueous NaHCO₃ solution. The product was extracted with a mixture of EtOAc, THF and acetone. The organic extracts were washed with water and brine, then dried (Na₂SO₄), filtered and the solvents removed *in vacuo*. ¹H NMR revealed a 1:1 ratio of regioisomers. The products were purified by column chromatography on SiO₂ using EtOAc / MeOH eluent mixtures. 1-(4-Nitro-naphthalen-1-yl)-1*H*-imidazo[5,4-*c*]pyridine was isolated at
- 15 high R_f and 1-(4-nitro-naphthalen-1-yl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine at lower R_f, and overlapping fractions were in between. The overall yield was 357 mg (47%). Each nitro-naphthalene from above (~100 mg, 0.4 mmol) was separately dissolved in 10 mL EtOAc and 5 mL of MeOH. Ammonium formate was then added (100 mg, 1.6 mmol or 4 equiv.) and 10% palladium-on-carbon (~60 mg). The mixture was stirred for 0.5 h at
- 20 50 °C, then allowed to cool, filtered through diatomaceous earth and the solvents were removed *in vacuo* to afford ~80 mg of each naphthyl-amine 5a and 5b, which could be coupled with anilines or pyrazolamines to form ureas by the procedures described in Examples 2-4 above.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Example 6: Synthesis of 7-(4-amino-naphthalen-1-yl)-7H-purine (6a) and 9-(4-amino-naphthalen-1-yl)-9H-purine (6b)



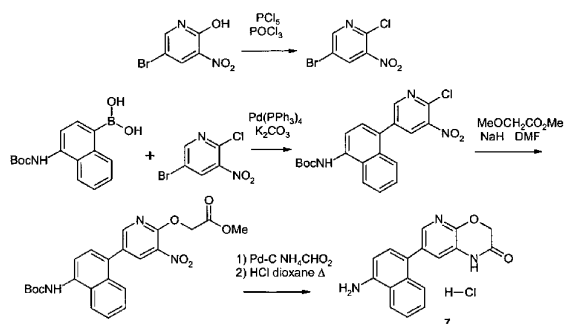
- 5 Purine (137 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.) in 2.0 mL anhydrous DMSO was treated with potassium *tert*-butoxide (128 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.) at room temperature. When the solution was completely homogeneous, 4-fluoro-1-nitronaphthalene (137 mg, 1.14 mmol, 1 equiv.) was added in one portion and the mixture was heated to 60 °C for 15 min. The reaction was allowed to cool, quenched with dilute aqueous NaHCO_3 solution
- 10 (50 mL) and the product was collected by filtration to afford approximately a 4:1 ratio of regioisomers favoring 7-(4-nitro-naphthalen-1-yl)-7H-purine over 9-(4-nitro-naphthalen-1-yl)-9H-purine. These regioisomers were separated at this stage by column chromatography on SiO_2 using hexanes / EtOAc eluent mixtures, the major isomer eluting at lower *R_f*. Reductions to form 6a and 6b and couplings to form ureas were
- 15 performed by procedures analogous to those described in Examples above.

Other substituted purines (for example 3-chloro-purine) can be reacted in an analogous fashion and functionalized further to introduce for example 3-thioalkyl, 3-alkoxy, 3-alkyl or aryl, 3-alkyl- or aryl-amino groups on the purine moiety.

- 20 **Example 7: Synthesis of 7-(4-amino-naphthalen-1-yl)-1H-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-one hydrochloride**

WO 03/032989

PCT/US02/32809



2-Hydroxy-3-nitro-5-bromopyridine (10 g) was combined with 25 mL of phosphorus oxychloride and 5 g of phosphorus pentachloride. The mixture was heated to 110 °C for 2 h, then cooled to room temperature and poured into ice-water and stirred 30 min. The mixture was extracted with CHCl_3 , then the combined organics were dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography through a short plug of SiO_2 , eluting with 4:1 hexanes : EtOAc afforded 6.72 g of 5-bromo-2-chloro-3-nitropyridine.

The 4-Boc-amino-naphth-1-yl boronic acid (0.271 g, 0.944 mmol) and the chloro-pyridine intermediate from above (0.213 g, 0.899 mmol) were combined in 3 mL of DME and 3 mL of 2M aqueous Na_2CO_3 solution was added. The biphasic mixture was purged with nitrogen for 10 min. Palladium tetrakis(triphenylphosphine) catalyst (0.104 g, 0.089 mmol) was then added and the mixture was heated at 65 °C for 4 h, then cooled to room temperature, diluted with EtOAc, washed with water and brine, and dried (MgSO_4). The coupled product was purified by flash chromatography on SiO_2 using 3:1 hexanes : EtOAc.

To sodium hydride (60% in oil, 104 mg, 2.61 mmol) suspended in 3 mL anhydrous DMF at 0-5 °C, methyl glycolate (0.19 mL, 2.51 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 90 min, then a solution of the naphthyl-chloro-pyridine from above (0.334 g, 0.837 mmol) in 2 mL DMF was added. The mixture was stirred for 30 min, then

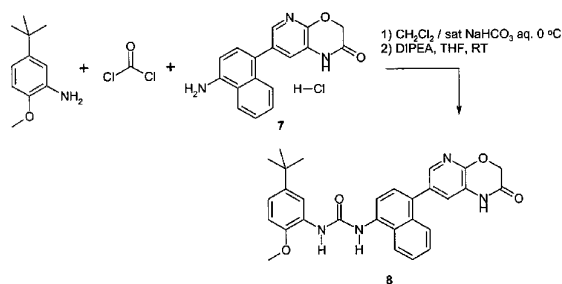
WO 03/032989

PCT/US02/32809

quenched with 2 mL of AcOH and partitioned between water and Et₂O. The ether layer was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃, brine, and dried (MgSO₄). The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was purified by chromatography through a plug of SiO₂ with 2:1 hexanes:EtOAc eluent to provide 0.248 g (65%) of the desired ester.

A mixture of the above ester (0.234 g, 0.516 mmol), 10% palladium-on carbon (0.02 g) and ammonium formate (0.195 g, 3.10 mmol) in 8 mL EtOH was heated at 90 °C for 1 h, then cooled to room temperature. It was then diluted with EtOAc, filtered through diatomaceous earth, washed with water and brine, then dried (MgSO₄). After the solvent was removed *in vacuo*, the residue was taken up in 1,4-dioxane (5 mL) and treated with HCl in dioxane (4N, 3 mL). The mixture was heated at 70 °C for 3 h. MeOH (8 mL) was then added and the mixture was heated for another 45 min. Concentration *in vacuo* and trituration with Et₂O afforded the title compound (0.167 g, 99% yield).

Example 8: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea



To 4-*tert*-butyl-*o*-anisidine (0.035 g, 0.198 mmol) in 2 mL dichloromethane and 2 mL saturated aqueous NaHCO₃ at 0 °C, phosgene (~2 M in toluene, 0.21 mL, 0.40 mmol)

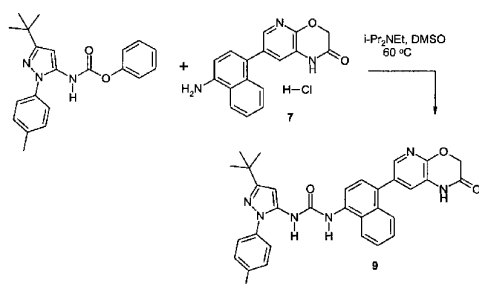
WO 03/032989

PCT/US02/32809

was added *via* syringe to the organic layer in one portion, while not stirring. The resulting mixture was stirred vigorously for 10 min, then the organic layer was separated and dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. To the resulting isocyanate solution was added a solution of 7-(4-amino-naphthalen-1-yl)-1*H*-pyrido[2,3-
 5 *b*][1,4]oxazin-2-one hydrochloride (Example 7) (72 mg, 0.220 mmol) and diisopropyl ethylamine (42 μ L, 0.242 mmol) in 2 mL anhydrous THF. This mixture was stirred overnight, then diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and the solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC to afford 12 mg of the title compound, m.p. >200 °C.

10

Example 9: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea



15

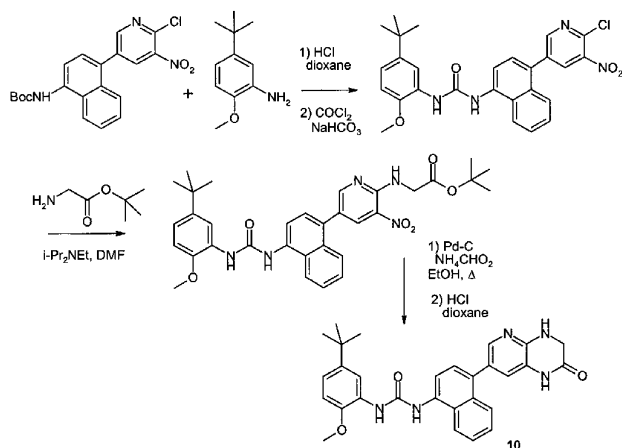
5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-carbamic acid phenyl ester (0.035 g, 0.099 mmol), 7-(4-amino-naphthalen-1-yl)-1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-one hydrochloride (Example 7) (0.036 g, 0.11 mmol) and diisopropyl ethylamine (100 μ L, 0.57 mmol) were combined in 1.5 mL anhydrous DMSO. The mixture was stirred at 60 °C under inert
 20 atmosphere for 5 h, then allowed to cool and quenched with water and extracted with EtOAc three times. The combined organic extracts were washed with brine, then dried

WO 03/032989

PCT/US02/32809

(MgSO₄), filtered, and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC providing 3 mg of the title compound, m.p. > 200 °C.

5 **Example 10: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea**



- 10 A mixture of 4-(2-chloro-3-nitropyridin-3-yl)-N-Boc-naphth-1-yl amine (0.62 g) and 4 mL of 4 N HCl in 1,4-dioxane in 10 mL dioxane was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with ether and the resulting precipitate filtered and dried *in vacuo*. To this naphthylamine hydrochloride (0.201 g, 0.542 mmol) in 5 mL dichloromethane and 5 mL saturated aqueous NaHCO₃ solution at 0 °C, phosgene (~2M in toluene, 0.71 mL, 1.35 mmol) was added *via* syringe to the organic layer in one portion, while not stirring. The resulting mixture was stirred vigorously for 15 min, then the organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. To
- 15

WO 03/032989

PCT/US02/32809

the resulting isocyanate solution was added a solution of the *tert*-butyl-*o*-anisidine (0.097 g, 0.542 mmol). This mixture was stirred 4 h at room temperature, then concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography using 35% EtOAc in hexanes as eluent to afford the desired urea.

5

Glycine *tert*-butyl ester hydrochloride (0.044 g, 0.263 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.14 mL, 0.788 mmol) were mixed in 2 mL anhydrous DMF. To this mixture was added the urea from above (0.106 g, 0.210 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight, diluted with water and the resulting solid was filtered and dried *in vacuo*.

10

To the solid from above (0.108 g) and ammonium formate (68 mg) in 2 mL EtOH was added 10% palladium-on-carbon (15 mg). The mixture was heated at 60 °C for 15 min, cooled to room temperature, diluted with EtOAc and filtered. The organics were washed with water, then brine, then dried (MgSO₄). The residue was diluted with 3 mL EtOH and 2 mL 4 N HCl in 1,4-dioxane and heated at 75 °C for 90 min. The reaction was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃, brine, and dried (MgSO₄). The residue was diluted with acetonitrile and filtered to afford the title compound (28 mg), m.p. > 230 °C.

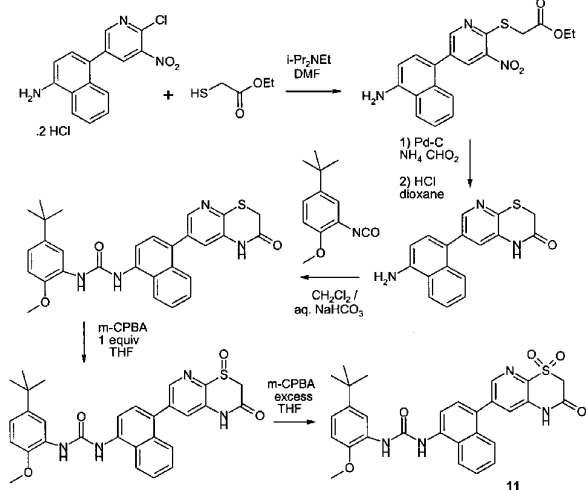
15

20

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Example 11: Synthesis of 1-(5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4,4-dioxo-3,4-dihydro-2-oxo-1*H*-4λ⁶-pyrido[2,3-*b*][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea



5

4-(2-chloro-3-nitropyridin-3-yl)-naphthalen-1-yl amine dihydrochloride (0.238 g, 0.642 mmol), ethyl thioacetate (70 μ L, 0.642 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.45 mL, 2.57 mmol) were combined in 4 mL DMF and stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with water and the product extracted with Et₂O. The organic layer was washed with water and brine, then dried (MgSO₄) providing 0.23 g of the desired thioether.

The thioether from above (0.23 g, 0.601 mmol), ammonium formate (0.15 g, 2.40 mmol) and 10% palladium-on-carbon (200 mg) were combined in 5 mL EtOH and 1 mL EtOAc.

15

WO 03/032989

PCT/US02/32809

The mixture was heated at 90 °C for 24 h, cooled to room temperature and filtered through diatomaceous earth. The filtrate was diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered, and the solvents were removed *in vacuo*, providing the desired pyrido-thioxazin-2-one (161 mg).

- 5 To 4-*tert*-butyl-*o*-anisidine (84.5 mg, 0.472 mmol) in 3 mL dichloromethane and 3 mL saturated aqueous NaHCO₃ at 0-5 °C, phosgene (~2 M in toluene, 0.62 mL, 1.18 mmol) was added in one portion, to the organic layer, *via* syringe, while not stirring. The mixture was stirred vigorously for 15 min, then the organic layer was separated, dried
10 (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was then diluted with 2 mL anhydrous THF, cooled to 0 °C, and treated with the pyrido-thioxazin-2-one from above (0.145 g, 0.472 mmol) dissolved in 1 mL anhydrous THF. The mixture was allowed to reach room temperature and stir overnight. The solvent was then removed *in vacuo*, and the product was purified by flash chromatography on SiO₂ using 1:1 hexanes : EtOAc as eluent,
15 providing 0.137 g of the desired urea which was further purified by reverse-phase preparative HPLC, providing the sulfoxide, m.p. 188-190 °C.

- The sulfoxide from above (0.044 g, 0.0859 mmol), dissolved in 2 mL THF, was treated with m-CPBA (60-65%, 0.022 g, 0.0859 mmol) and the mixture was stirred at room
20 temperature overnight. It was then diluted with EtOAc, washed with aqueous Na₂S₂O₅, with saturated NaHCO₃, then with brine, then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse-phase preparative HPLC providing the sulfoxide, m.p. > 240 °C.

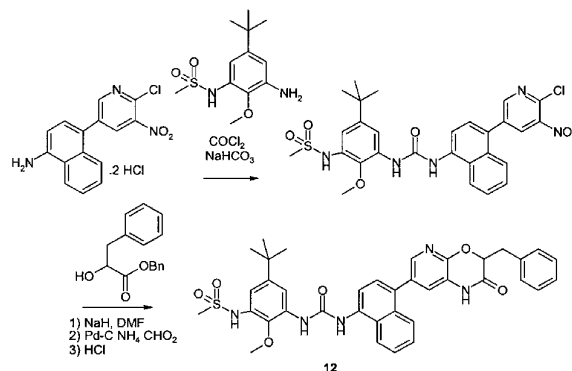
- 25 The sulfoxide from above (0.052 g, 0.101 mmol) was dissolved in 2 mL THF and treated with m-CPBA (60-65%, 0.037 g, 0.213 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2 days, then treated with another 30 mg of m-CPBA and stirred one day. The mixture was then diluted with EtOAc, washed with aqueous Na₂S₂O₅, with saturated NaHCO₃, then with brine, then dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was
30 purified by reverse-phase preparative HPLC providing the title compound, m.p. > 209-211 °C.

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Example 12: Synthesis of *N*-(3-[4-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido)-5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide

5



To 4-(2-chloro-3-nitropyridin-3-yl)-naphth-1-yl amine dihydrochloride (0.203 g, 0.544 mmol) in 5 mL dichloromethane and 5 mL saturated aqueous NaHCO_3 at 0–5 °C, phosgene (2 M in toluene, 0.72 mL, 1.37 mmol) was added in one portion to the organic layer, *via* syringe, while not stirring. The mixture was stirred vigorously for 15 min, then the organic layer was separated and dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was then diluted with 2 mL anhydrous THF and treated with *N*-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide (0.148 g, 0.544 mmol) dissolved in 5 mL anhydrous THF. The mixture was allowed to reach room temperature and stir overnight. The solvent was then removed *in vacuo*, and the product was purified by flash chromatography on SiO_2 using 1:1 hexanes : EtOAc as eluent, providing 0.050 g of the desired urea product.

20

WO 03/032989

PCT/US02/32809

Racemic benzyl-2-hydroxy-3-phenyl-propionate (0.094 mL, 0.418 mmol) was added to NaH (60% in oil, 18 mg) in 2 mL anhydrous DMF at 0-5 °C. After stirring for 1 h, the above urea was added (0.050 g, 0.0837 mmol). The mixture was stirred for 2.5 h at 0-5 °C, then at room temperature for 1 h, then diluted with AcOH and ether. The organic layer was washed with water, aqueous NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on SiO₂ using 1:1 hexanes : EtOAc as eluent providing 53 mg of desired the desired pyridyl-ether. This material was dissolved in 2 mL EtOH and 1 mL EtOAc, treated with ammonium formate (85 mg) and catalytic palladium-on-carbon (10%, 15 mg). The mixture was heated at 65 °C for 20 min, cooled to room temperature, filtered over diatomaceous earth, washed with water, brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed *in vacuo*, then the residue was dissolved in 2 mL EtOH and 1 mL of 4 N HCl in 1,4-dioxane. The mixture was heated at 75 °C for 25 min, then concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in EtOAc, and washed with saturated NaHCO₃, and brine, and dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified by reverse-phase preparative HPLC providing 2 mg of the title compound.

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL PROPERTIES

20 **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. final). Assay was performed under sterile conditions; only test compound preparation was nonsterile. Initial stock solutions were made in DMSO followed by dilution into RPMI 1640 2-fold higher than the desired final assay concentration. Confluent THP.1 cells (2x10⁶ cells/ml, final conc.; American Type Culture Company, Rockville, MD) were added to 96 well polypropylene round bottomed culture plates (Costar 3790; sterile)

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- 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; Siga 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 H₂O 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 monocytic cells, appropriate stimuli, and commercially available ELISA kits (or other method of detection such as radioimmunoassay), for a particular cytokine, inhibition of IL-1 β , GM-CSF, IL-6 and IL-8 can be demonstrated (for example, see J.C. Lee *et al.*, 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

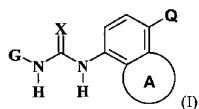
WO 03/032989

PCT/US02/32809

WE CLAIM:

1. A compound of the formula (I):

5



wherein:

ring A is:

10 fused saturated or unsaturated ring containing 3-5 carbon atoms wherein ring A or the phenyl ring to which it is fused is optionally substituted by one or more C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, acetyl, aroyl, C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy, halogen, methoxycarbonyl, phenylsulfonyl, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)_m, cyano, nitro or H₂NSO₂;

15

G is a 5-membered heteroaryl ring;

wherein G is optionally substituted by one or more R₁, R₂ or R₃;

Q is

20 a carbocyclic ring chosen from naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl and indenyl;

a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldiny, quinazolinyl, quinoxaliny,

25 isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, tetrahydroquinolinyl, indazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl,

WO 03/032989

PCT/US02/32809

pyrido-thiazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;

wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,

- 5 each **Y** is independently chosen from
L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)$,
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ alkyl(OH), C₂₋₅ alkenyl, C₁₋₃ acyl,
heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl,
piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl and tetrahydrofuryl, heteroarylC₀₋₃ alkyl
10 wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl,
pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl,
tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,
benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiofuranyl, quinoxalinyl,
quinazolinyl and indazolyl and arylC₀₋₃ alkyl,
15 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃
alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxycarbonyl, $-NR_5R_6$ or $NR_5R_6-C(O)-$;
each **R₅** or **R₆** is independently:
hydrogen, arylC₀₋₃ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or
heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is as hereinabove described for **Y**,
20 heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is as hereinabove
described for **Y**, C₁₋₃ acyl, aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is
optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, hydroxy, mono- or di-C₁₋₃ alkylaminocarbonyl,
mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;
25 each **R₁** is independently:
C₁₋₁₀ alkyl branched or unbranched, wherein one or more C atoms are optionally
independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₁₀ alkyl is optionally
substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen;
or **R₁** is

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy or cycloheptyloxy each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- phenyloxy or benzyloxy each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups,
- 5 nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;
- 10 C_{3-10} branched or unbranched alkenyl each being optionally substituted with one to three C_{1-5} branched or unbranched alkyl, phenyl or naphthyl;
- cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl,
- 15 bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, wherein each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups;
- oxo, nitrile, halogen; or
- 20 C_{3-6} alkynyl branched or unbranched carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, N or $S(O)_m$ and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranyl, C_{1-4} alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl,
- 25 tetrazolyl or mono- or di(C_{1-3} alkyl)amino;
- each R_2 is independently:
- a C_{1-6} branched or unbranched alkyl optionally halogenated, C_{1-6} acyl, aroyl, C_{1-4} branched or unbranched alkoxy optionally halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C_{1-4}
- 30 alkyl- $S(O)_m$ branched or unbranched or phenyl- $S(O)_m$;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

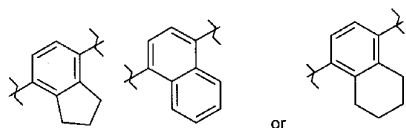
each R_3 is independently C_{1-6} branched or unbranched alkyl, aryl C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl or heterocyclyl C_{0-6} alkyl each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups, nitrile, hydroxy C_{1-3} alkyl or aryl;

- 5 each m is independently 0, 1 or 2;
and X is O or S;
or the pharmaceutically acceptable salts, esters or isomers thereof;

with the proviso that the following compounds are excluded:

- 10 1-[5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-morpholin-4-yl-indan-5-yl)-
naphthalen-1-yl]-urea and
1-[5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-
yl)naphthalen-1-yl]-urea.
15

2. The compound according to claim 1 wherein:
ring A and the phenyl ring to which it is fused form:



20

3. The compound according to claim 2 wherein:

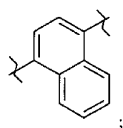
G is pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl or oxazolyl;

- 25 wherein G is optionally substituted by one to three R_1 , R_2 or R_3 ;

ring A and the phenyl ring to which it is fused form:

WO 03/032989

PCT/US02/32809



- Q** is
 a ring system chosen from benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl,
 5 benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, indolyl, isoindolyl, imidazo[4,5-
 b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, purinyl, indazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl,
 quinazolinyl, benzopyranyl, benzoxazinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl,
 pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl and pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl;
 wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**;
- R₁** is
 C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one
 to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen,
 or **R₁** is
 15 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl,
 bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃
 alkyl, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- R₃** is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl,
 20 heteroarylC₀₋₆ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl,
 pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl,
 thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl,
 benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl,
 benzothiofuranyl, quinoxalinyl, quinazolinyl and indazolyl or heterocyclylC₀₋₆ alkyl
 25 wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl,
 pyrrolidinyl and tetrahydrofuryl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl;
 and

WO 03/032989

PCT/US02/32809

X is O.

4. The compound according to claim 3 wherein:

- 5 **G** is pyrrolyl, imidazolyl or pyrazolyl,
wherein **G** is optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

each **Y** is independently chosen from**L-NR₅R₆** wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)$,

- 10 hydrogen, oxo, C_{1-5} alkyl branched or unbranched, C_{1-3} alkyl(OH), C_{2-5} alkenyl, C_{1-3} acyl, heterocyclyl C_{0-3} alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, heteroaryl C_{0-3} alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, and oxazolyl, phenyl, naphthyl, benzyl and phenethyl,
- 15 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-4} acyl, C_{1-5} alkoxy carbonyl or $-NR_5R_6$;
- each **R₅** or **R₆** is independently:
- hydrogen, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{0-3} alkyl, heterocyclyl C_{0-3} alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl,
- 20 tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, heteroaryl C_{0-3} alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl, C_{1-3} acyl, aroyl or C_{1-6} branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C_{1-3} alkoxy, mono or di C_{1-3} alkyl amino, mono or di C_{1-3} alkylsulfonylamino or C_{1-3} alkylsulfonyl;

25

R₁ is

C_{1-10} alkyl, C_{1-9} alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one to three C_{3-10} cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl, fluoro, bromo or chloro;
and

WO 03/032989

PCT/US02/32809

R₃ is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl.

5

5. The compound according to claim 4 wherein:

G is pyrazolyl optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

10 **Q** is chosen from imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl and pyrrolo[3,2-c]pyridinyl;
wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**;

each **Y** is independently chosen from

15 **L-NR₅R₆** wherein **L** is a bond, -(CH₂)₁₋₅- or >C(O),
hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, pyridinylC₀₋₃ alkyl or benzyl,
wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃
20 alkoxy, C₁₋₄ acyl or -NR₅R₆; and
each **R₅** or **R₆** is independently:
hydrogen, phenyl, benzyl, C₃₋₆ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranylyl, pyridinylC₀₋₃ alkyl, pyridinylcarbonyl, C₁₋₃ acyl,
25 benzoyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl.

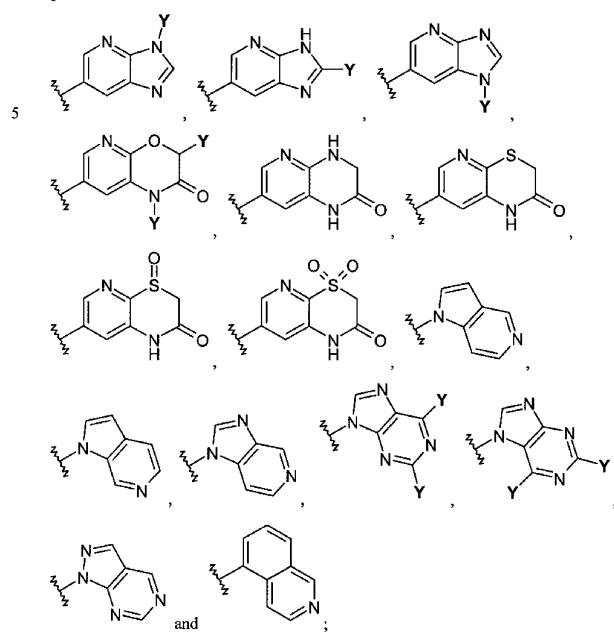
30 6. The compound according to claim 5 wherein:

WO 03/032989

PCT/US02/32809

G is 2H-pyrazol-3-yl optionally substituted by one to three R_1 , R_2 or R_3 ;

Q is chosen from:



R_1 is

 CF_3 , OCF_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})_3$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

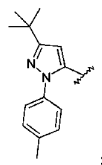
WO 03/032989

PCT/US02/32809

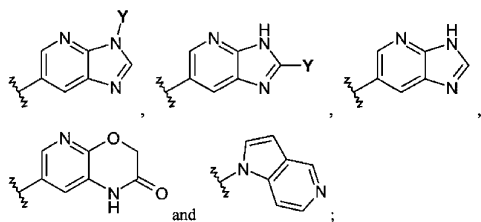
and

 R_3 is phenyl or benzyl each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl.

- 5 7. The compound according to claim 6 wherein:

 G is:

- 10 Q is chosen from

 Y is independently chosen from

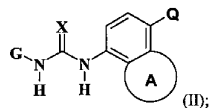
- 15 $L-NR_5R_6$ wherein L is a bond or $-(CH_2)_{1-3}$,
 C_{1-5} alkyl branched or unbranched, morpholinyl, C_{0-3} alkyl or benzyl; and
each R_5 or R_6 is independently:
hydrogen, phenyl, benzyl or C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-3} alkyl.

20

WO 03/032989

PCT/US02/32809

8. A compound of the formula (II):



wherein:

5 ring A is:

fused saturated or unsaturated ring containing 3-5 carbon atoms wherein ring A or the phenyl ring to which it is fused is optionally substituted by one or more a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, acetyl, aryl, C₁₋₆ branched or unbranched alkoxy, halogen, methoxycarbonyl, phenylsulfonyl, hydroxy, amino, mono- or di-(C₁₋₄ alkyl)amino, mono-
10 or di-(C₁₋₄ alkyl)amino-S(O)_m, cyano, nitro or H₂NSO₂;

G is

a 6-membered monocyclic heteroaryl ring chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, and pyridazinyl;
15 a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, indazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl, pyrido-thiazinyl,
20 pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;
a 3-7 membered carbocyclic ring aromatic or nonaromatic;
wherein **G** is optionally substituted by one or more **R₁**, **R₂** or **R₃**;

25

Q is

a carbocyclic ring chosen from naphthyl, benzocyclobutanyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, benzocycloheptanyl, benzocycloheptenyl, indanyl and indenyl;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- a ring system chosen from benzoxazinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzo-furanyl, benzopyranyl, benzodioxolyl, quinaldiny, quinazolinyl, quinoxaliny, isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, purinyl, tetrahydroquinolinyl, indazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrazolo-pyridinyl, pyrazolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyrimidinyl, pyrrolo-pyridinyl, pyrido-pyrazinyl, pyrido-pyrimidinyl, pyrido-oxazinyl, pyrido-thiazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-thioxazolyl, pyrimido-pyrimidine, pteridinyl, cinnolinyl and naphthyridinyl;
- wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,
- each **Y** is independently chosen from
- L-NR₅R₆** wherein **L** is a bond, $-(CH_2)_{1-5}-$ or $>C(O)$, hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ alkyl(OH), C₂₋₅ alkenyl, C₁₋₃ acyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl and tetrahydrofuryl, heteroarylC₀₋₃ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienyl, furyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiofuranyl, quinoxaliny, quinazolinyl and indazolyl and arylC₀₋₃ alkyl,
- wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxycarbonyl, $-NR_5R_6$ or $NR_5R_6-C(O)-$;
- each **R₅** or **R₆** is independently:
- hydrogen, arylC₀₋₃ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is as hereinabove described for **Y**, heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl wherein the heteroaryl is as hereinabove described for **Y**, C₁₋₃ acyl, aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, hydroxy, mono- or di-C₁₋₃alkylaminocarbonyl, mono or diC₁₋₃ alkylamino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;
- each **R₁** is independently:

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- C₁₋₁₀ alkyl branched or unbranched, wherein one or more C atoms are optionally independently replaced by O, N or S(O)_m, and wherein said C₁₋₁₀ alkyl is optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen, or R₁ is
- 5 phenyl, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy or cycloheptyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl; phenyloxy or benzyloxy each optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl groups, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- 10 cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- 15 C₃₋₁₀ branched or unbranched alkenyl each being optionally substituted with one to three C₁₋₃ branched or unbranched alkyl, phenyl or naphthyl,
- cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, bicyclohexenyl or bicycloheptenyl, each optionally substituted with one to three C₁₋₃
- 20 alkyl groups;
- morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl or tetrahydrofuryl,
- oxo, nitrile, halogen; or
- 25 C₃₋₆ alkynyl branched or unbranched carbon chain wherein one or more methylene groups are optionally replaced by O, N or S(O)_m and wherein said alkynyl group is optionally independently substituted with one to two oxo groups, hydroxy, pyrrolidinyl, pyrrolyl, tetrahydropyranyl, one or more C₁₋₄ alkyl optionally substituted by one or more
- 30 halogen atoms, nitrile, morpholino, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, phenyl, pyridinyl, tetrazolyl or mono- or di(C₁₋₃alkyl)amino;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

each R_2 is independently:

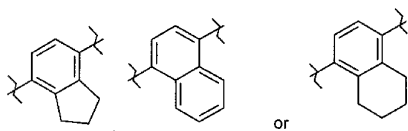
- a C_{1-6} branched or unbranched alkyl optionally halogenated, C_{1-6} acyl, aroyl, C_{1-4}
 branched or unbranched alkoxy optionally halogenated, halogen, methoxycarbonyl, C_{1-4}
 5 alkyl-S(O) $_m$ branched or unbranched or phenyl-S(O) $_m$;

each R_3 is independently

- C_{1-6} branched or unbranched alkyl, aryl C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl, heterocyclyl C_{0-6}
 alkyl each optionally substituted with one to three C_{1-3} alkyl groups, nitrile, hydroxy C_{1-}
 10 $_3$ alkyl or aryl;
 amino wherein the nitrogen atom is optionally mono- or di-substituted by C_{1-6} branched
 or unbranched alkyl, aryl C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl and heterocyclyl C_{0-6} alkyl;
 $J-S(O)_m-NR_7-$ wherein the nitrogen atom is covalently attached to G;
 or R_3 is $J-NR_7-C(O)-$,
 15 wherein
 R_7 is hydrogen or C_{1-3} alkyl;
 J is chosen from C_{1-6} branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3
 halogen atoms, aryl C_{0-6} alkyl, heteroaryl C_{0-6} alkyl and heterocyclyl C_{0-6} alkyl;
 each m is independently 0, 1 or 2;
 20 and X is O or S;
 or the pharmaceutically acceptable salts, esters or isomers thereof.

9. The compound according to claim 8 and wherein

- 25 ring A and the phenyl ring to which it is fused form:



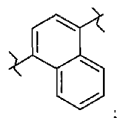
WO 03/032989

PCT/US02/32809

10. The compound according to claim 9 and wherein

- G** is a 6-membered monocyclic heteroaryl ring chosen from pyridinyl, pyrimidinyl,
 5 pyrazinyl and pyridazinyl;
 phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl or C₃₋₇ cycloalkyl;
 wherein **G** is optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

ring **A** and the phenyl ring to which it is fused form:



10

- Q** is
 a ring system chosen from benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl,
 15 benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, indolyl, isoindolyl,
 imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, purinyl, indazolyl, quinolinyl,
 isoquinolinyl, quinazolinyl, benzopyranyl, benzoxazinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl,
 pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl and pyrazolo[3,4-
 d]pyrimidinyl;
 20 wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,

- R₁** is
 C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₉ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one
 to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl or halogen,
 25 morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl,
 or **R₁** is

WO 03/032989

PCT/US02/32809

- phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclopentanyl, bicyclohexanyl or bicycloheptanyl, each being optionally substituted with one to three C₁₋₃ alkyl, nitrile, hydroxyC₁₋₃alkyl or aryl;
- 5 **R₂** is
 halogen, C₁₋₆ branched or unbranched alkyl or C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy each optionally halogenated;
R₃ is J-S(O)_m-NR₇ wherein the nitrogen atom is covalently attached to **G** and wherein **J** is chosen from a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3
 10 halogen atoms, arylC₀₋₆ alkyl, heteroarylC₀₋₆ alkyl and heterocyclyl C₀₋₆ alkyl;
 and
X is O.
11. The compound according to claim 10 and wherein
- 15 **G** is pyridinyl, phenyl, naphthyl, indanyl, indenyl or C₃₋₇ cycloalkyl;
 wherein **G** is optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;
- wherein each **Y** is independently chosen from
- 20 L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond or -(CH₂)₁₋₅ ;
 hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, C₁₋₃ acyl, heterocyclylC₀₋₃ alkyl
 wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl,
 heteroarylC₀₋₃ alkyl wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyrimidinyl,
 pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and oxazolyl,
 25 phenyl, naphthyl, benzyl and phenethyl,
 wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃
 alkoxy, C₁₋₄ acyl, C₁₋₅ alkoxycarbonyl or -NR₅R₆;
 each **R₅** or **R₆** is independently:
 hydrogen, phenyl, naphthyl, benzyl, phenethyl, C₃₋₇ cycloalkylC₀₋₃ alkyl, heterocyclylC₀₋₃
 30 alkyl or heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl,
 tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl, heteroarylC₀₋₃ alkyl or heteroarylcarbonyl

WO 03/032989

PCT/US02/32809

wherein the heteroaryl is chosen from pyridinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl, C₁₋₃ acyl, aroyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl, each **R₅** or **R₆** is optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;

5

R₁ is

C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₉ alkoxy each branched or unbranched and optionally substituted with one to three C₃₋₁₀ cycloalkyl, hydroxy, oxo, phenyl, naphthyl, fluoro, bromo or chloro or **R₁** is morpholinyl or phenyl;

10

and

R₃ is J-S(O)_m-N**R₇**- wherein the nitrogen atom is covalently attached to **G** and wherein **J** is chosen from a C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms and arylC₀₋₆ alkyl.

15

12. The compound according to claim 11 and wherein

G is pyridinyl, phenyl, cyclopropyl or naphthyl each optionally substituted by one to three **R₁**, **R₂** or **R₃**;

20

Q is chosen from imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[4,5-c]pyridinyl, pyrido[2,3-b]oxazinyl, pyrido[2,3-b]pyrazinyl, pyrido[2,3-b]thiazinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, isoquinolinyl, purinyl and pyrrolo[3,2-c]pyridinyl;

wherein each **Q** is optionally substituted with one to three **Y**,

25

wherein each **Y** is independently chosen from

L-NR₅R₆ wherein **L** is a bond or -(CH₂)₁₋₅,

hydrogen, oxo, C₁₋₅ alkyl branched or unbranched, heterocyclylC₀₋₃ alkyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, piperazinyl, and pyrrolidinyl, pyridinylC₀₋₃

30

alkyl or benzyl,

WO 03/032989

PCT/US02/32809

wherein each **Y** is optionally substituted by one to three hydroxy, oxo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₄ acyl or -NR₅R₆;

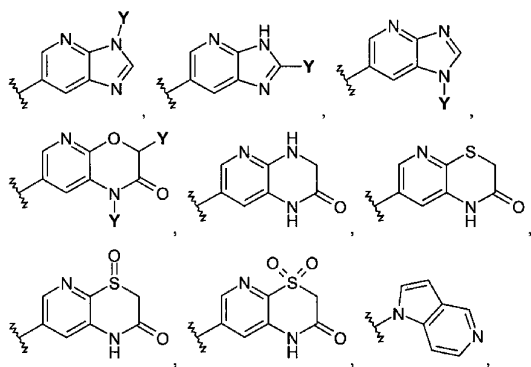
each **R₅** or **R₆** is independently:

- hydrogen, phenyl, benzyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₀₋₃ alkyl, heterocyclyl, C₀₋₃ alkyl or
- 5 heterocyclylcarbonyl wherein the heterocyclyl is chosen from morpholinyl, tetrahydrofuranlyl and tetrahydropyranlyl, pyridinyl, C₀₋₃ alkyl, pyridinylcarbonyl, C₁₋₃ acyl, benzoyl or C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted by C₁₋₅ alkoxy, mono or diC₁₋₃ alkyl amino, mono or diC₁₋₃ alkylsulfonylamino or C₁₋₃ alkylsulfonyl;
- 10 **R₇** is hydrogen; and
- J** is C₁₋₆ branched or unbranched alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms.

13. The compound according to claim 12 and wherein

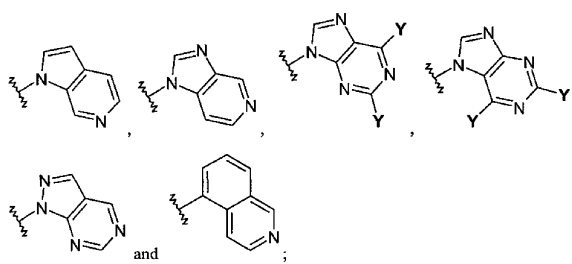
15

Q is chosen from:



WO 03/032989

PCT/US02/32809

**R₁** is

- 5 **R₁** is morpholinyl, phenyl, CF₃, OCF₃, -C(CH₃)₃, -C(CH₂F)₃ or -CH₂C(CH₃)₃;

R₂ is

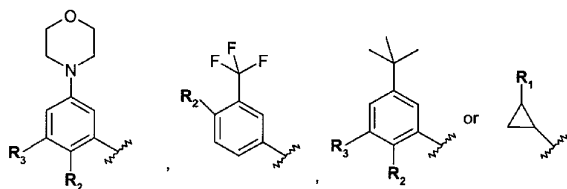
chloro, bromo, fluoro, C₁₋₄ branched or unbranched alkoxy, CF₃ or OCF₃;

and

- 10 **J** is C₁₋₃ alkyl optionally substituted with 1 to 3 halogen atoms.

14. The compound according to claim 13 and wherein

15

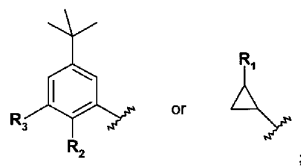
G is:

WO 03/032989

PCT/US02/32809

15. The compound according to claim 14 and wherein

G is:



5

Y is independently chosen from

$L-NR_5R_6$ wherein L is a bond or $-(CH_2)_{1-3}-$,

C_{1-5} alkyl branched or unbranched, morpholinyl, C_{0-3} alkyl or benzyl; and

each R_5 or R_6 is independently:

10 hydrogen, phenyl, benzyl or C_{3-6} cycloalkyl, C_{0-3} alkyl.

16. A compound chosen from:

1-[4-(3-Benzyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-lambda-4-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,4,4-trioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-lambda-6-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-methanesulfonamide;
N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-phenyl)-methanesulfonamide;
N-(3-{3-[4-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-ureido}-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

N-{5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-phenyl}-methanesulfonamide;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
N-{5-tert-Butyl-3-[3-(4-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-2-methoxy-phenyl}-methanesulfonamide;
N-{5-tert-Butyl-3-[3-(4-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl-naphthalen-1-yl)-ureido]-2-methoxy-phenyl}-methanesulfonamide
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-(3-pyridin-2-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl}-urea;
1-[4-(1-Benzyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
1-[4-(2-Amino-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-acetamide;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-benzamide;
N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-nicotinamide;
N-(6-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalen-1-yl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-methanesulfonamide;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3-methanesulfonyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-diethylaminomethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[4-(3-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-oxo-3-pyridin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[3-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl]-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-isoquinolin-5-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-purin-9-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-purin-7-yl-naphthalen-1-yl)-urea;
1-[4-(6-Amino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-methylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-dimethylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclopropylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(cyclopropylmethyl-amino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-methoxy-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-dimethylamino-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-[4-(6-Benzylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-3-(5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(1-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclopentylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-isopropylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclohexylamino-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(tetrahydro-furan-3-ylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-pyrrolidin-1-yl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-yl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-ethylamino-2-methyl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;

WO 03/032989

PCT/US02/32809

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[2-methyl-6-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-naphthalen-1-yl}-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-cyclopropylamino-2-methyl-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)-naphthalen-1-yl]-urea;
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-9-yl)-naphthalen-1-yl]-urea and
1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-(4-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-naphthalen-1-yl)-urea

or the pharmaceutically acceptable salts, esters or isomers thereof.

17. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound according to claims 1, 8 or 16.
- 5 18. 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 a compound according to claims 1, 8 or 16.
19. The method according to claim 18 wherein cytokine mediated disease or condition is selected from acute and chronic inflammation in the lung caused by inhalation of smoke, endometriosis, Behcet's disease, uveitis and ankylosing spondylitis, pancreatitis, Lyme disease, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, septic shock, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome, psoriasis, graft versus host disease, systemic lupus erythematosus, restenosis following
- 10 percutaneous transluminal coronary angioplasty, diabetes, toxic shock syndrome, Alzheimer's disease, acute and chronic pain, contact dermatitis, atherosclerosis, traumatic

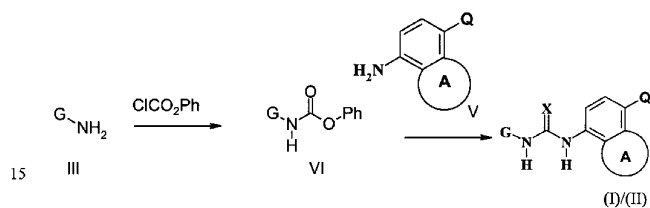
WO 03/032989

PCT/US02/32809

- 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 and syndromes associated with hemodialysis, leukopheresis and granulocyte transfusion.

20. The method according to claim 19 wherein the disease is selected from rheumatoid arthritis, osteoarthritis, Crohn's disease, psoriasis, ulcerative colitis, osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty and congestive heart failure.

21. A process of making a compound according to claim 1:



wherein **G**, **X**, **A** and **Q** of the formula I or II are described in claim 1,

comprising:

- 20 reacting an arylamine of formula III with an alkyl or aryl chloroformate, in a suitable solvent, optionally in the presence of a suitable base, at a temperature between 0-85 °C for 2 - 24 h providing carbamate VI;

- 25 reacting the carbamate and arylamine V in a non-protic, anhydrous solvent between 0 - 110 °C for 2 - 24 h, providing the product of formula I or II.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32809																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/44 C07D471/04 C07D491/04 C07D513/04 C07D498/04 A61P29/00 //(C07D471/04,209:00,221:00),(C07D471/04,221:00, 235:00),(C07D471/04,235:00,239:00),(C07D491/04,221:00,311:00), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 00 55139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-41</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99 23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application claims 1-11</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99 07700 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18 February 1999 (1999-02-18) claims 1-10</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td></td> <td>---</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>--- --</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 00 55139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-41	1-21	Y	WO 99 23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application claims 1-11	1-21	Y	WO 99 07700 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18 February 1999 (1999-02-18) claims 1-10	1-21		---			--- --	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	WO 00 55139 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-41	1-21																		
Y	WO 99 23091 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application claims 1-11	1-21																		
Y	WO 99 07700 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18 February 1999 (1999-02-18) claims 1-10	1-21																		

	--- --																			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																				
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 2 December 2002		Date of mailing of the international search report 17/12/2002																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, C																		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In National Application No. PCT/US 02/32809
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C07D471/04, 221:00, 241:00), (C07D513/04, 221:00, 279:00), (C07D498/04, 221:00, 265:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 62885 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 9 December 1999 (1999-12-09) claims 1-14	1-21
Y	WO 00 35454 A (DU PONT PHARMACEUTICALS CO.) 22 June 2000 (2000-06-22) claims 1-28	1-21
Y	WO 99 32463 A (BAYER CORP.) 1 July 1999 (1999-07-01) cited in the application claims 1-22	1-21
Y	WO 01 36403 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 25 May 2001 (2001-05-25) claims 1-15	1-21
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *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
2 December 2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2000, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, C

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 02/32809

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 52558 A (BAYER CORP.) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application claims 1-16 ---	1-21
Y	WO 00 55152 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1-21 ---	1-21
Y	WO 00 43384 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 1-21 ---	1-21
Y	WO 00 26203 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 11 May 2000 (2000-05-11) claims 1-16 ---	1-21
Y	WO 00 62778 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 26 October 2000 (2000-10-26) claims 1-59 -----	1-21

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/32809

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055139	A	21-09-2000	AU 2881700 A BG 105880 A BR 0008922 A CN 1349509 T CZ 20013289 A3 EP 1165516 A2 NO 20014412 A SK 12832001 A3 TR 200102817 T2 WO 0055139 A2 US 6358945 B1 US 2002082256 A1 US 2002055507 A1	04-10-2000 31-05-2002 15-01-2002 15-05-2002 16-01-2002 02-01-2002 11-09-2001 07-01-2002 21-05-2002 21-09-2000 19-03-2002 27-06-2002 09-05-2002
WO 9923091	A	14-05-1999	CA 1367599 A AU 2308428 A1 EP 1028953 A1 JP 2001521934 T WO 9923091 A1 US 6080763 A US 6228881 B1 US 2001039290 A1	24-05-1999 14-05-1999 23-08-2000 13-11-2001 14-05-1999 27-06-2000 08-05-2001 08-11-2001
WO 9907700	A	18-02-1999	WO 9907700 A1 EP 1003738 A1 JP 2001512727 T US 6391891 B1	18-02-1999 31-05-2000 28-08-2001 21-05-2002
WO 9962885	A	09-12-1999	AU 4229999 A CA 2332957 A1 JP 2002516909 T WO 9962885 A1	20-12-1999 09-12-1999 11-06-2002 09-12-1999
WO 0035454	A	22-06-2000	AU 1940600 A AU 2057200 A AU 2482100 A AU 3126600 A AU 3126700 A BR 9917038 A CN 1335771 T EP 1161240 A1 EP 1140086 A1 EP 1158980 A1 EP 1140087 A1 EP 1156807 A1 JP 2002532427 T NO 20012977 A TR 200101859 T2 WO 0035449 A1 WO 0035451 A1 WO 0035452 A1 WO 0035453 A1 WO 0035454 A1 US 6331541 B1 US 6444686 B1	03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 03-07-2000 02-04-2002 13-02-2002 12-12-2001 10-10-2001 05-12-2001 10-10-2001 28-11-2001 02-10-2002 20-08-2001 21-12-2001 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000 22-06-2000 18-12-2001 03-09-2002
WO 9932463	A	01-07-1999	AU 1939999 A CA 2315715 A1	12-07-1999 01-07-1999

Form PCT/ISA(210) (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Int'l Application No

PCT/US 02/32809

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9932463	A	DE 1042305 T1 EP 1042305 A1 ES 2154252 T1 JP 2001526276 T WO 9932463 A1	19-04-2001 11-10-2000 01-04-2001 18-12-2001 01-07-1999
WO 0136403	A	25-05-2001 AU 1617901 A EP 1232150 A1 WO 0136403 A1	30-05-2001 21-08-2002 25-05-2001
WO 9852558	A	26-11-1998 AU 7585498 A DE 1019040 T1 EP 1019040 A1 ES 2151467 T1 JP 2001526687 T WO 9852558 A1	11-12-1998 08-02-2001 19-07-2000 01-01-2001 18-12-2001 26-11-1998
WO 0055152	A	21-09-2000 EP 1163236 A1 WO 0055152 A1 US 6297381 B1 US 6476023 B1	19-12-2001 21-09-2000 02-10-2001 05-11-2002
WO 0043384	A	27-07-2000 AU 1752200 A BG 105653 A BR 9916930 A CN 1333767 T CZ 20012635 A3 EE 200100376 A EP 1147104 A1 HR 20010516 A1 HU 0201406 A2 NO 20013559 A SK 10192001 A3 WO 0043384 A1 US 6319921 B1 US 6333325 B1 US 2002058678 A1 US 6329415 B1 US 2002065285 A1 US 6372773 B1	07-08-2000 31-01-2002 30-10-2001 30-01-2002 14-11-2001 15-10-2002 24-10-2001 31-08-2002 28-08-2002 18-07-2001 03-12-2001 27-07-2000 20-11-2001 25-12-2001 16-05-2002 11-12-2001 30-05-2002 16-04-2002
WO 0026203	A	11-05-2000 AU 1044700 A BR 9914868 A CN 1325390 T CZ 20011413 A3 WO 0026203 A1 EP 1124811 A1 HU 0104167 A2 JP 2002528538 T NO 20012058 A PL 347506 A1 SK 4752001 A3	22-05-2000 03-07-2001 05-12-2001 12-09-2001 11-05-2000 22-08-2001 28-03-2002 03-09-2002 28-06-2001 08-04-2002 05-02-2002
WO 0062778	A	26-10-2000 AU 4233800 A BR 0009721 A CN 1348370 T CZ 20013677 A3 EP 1169038 A1	02-11-2000 13-02-2002 08-05-2002 12-06-2002 09-01-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/32809

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0062778	A	NO 20014970 A	10-12-2001
		NZ 513639 A	28-09-2001
		TR 200102969 T2	21-08-2002
		WO 0062778 A1	26-10-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

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 31/542	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 K 31/542	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 473/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 498/04	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 513/04	A 6 1 P 37/02	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 473/00	
	C 0 7 D 513/04	3 8 3
	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 シリロ ピアー エフ

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

(72)発明者 ハマッチ アブデルハキム

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

(72)発明者 レーガン ジョン アール

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

Fターム(参考) 4C065 AA04 AA05 BB04 BB05 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01

	HH05	JJ01	KK01	KK05	LL01	LL04	PP03	QQ01		
4C072	AA01	BB02	CC02	CC11	CC16	DD10	EE07	EE17	FF07	GG07
	HH02	JJ02	UU01							
4C086	AA01	AA03	CB05	CB07	CB09	CB22	CB29	GA13	GA16	MA01
	NA14	ZA02	ZA08	ZA16	ZA36	ZA40	ZA59	ZA66	ZA68	ZA81
	ZA89	ZA96	ZA97	ZB07	ZB11	ZB13	ZB15	ZB35	ZC35	