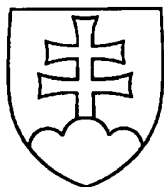


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1283-2001

- (22) Dátum podania prihlášky: 16. 2. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/124 148
60/165 867
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 12. 3. 1999
16. 11. 1999
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 1. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 1/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US00/03865
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO00/55139

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D231/38,
C07D213/38,
C07D213/74,
A61K 31/44,
A61K 31/50,
A61K 31/415,
A61K 31/505,
C07D401/14,
C07D405/12,
C07D401/12,
C07D213/76,
C07D409/12,
C07D493/08,
C07D495/08,
A61P 29/00
/(C07D493/08,
C07D307:00,
C07D209:00)
(C07D495/08,
C07D333:00,
C07D209:00)

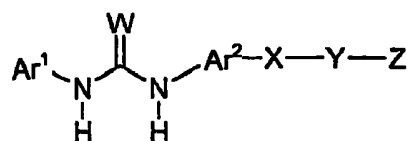
(71) Prihlasovateľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC., Ridgefield, CT, US;**

(72) Pôvodca: **Betageri Rajashehar, Bethel, CT, US;
Breitfelder Steffen, Danbury, CT, US;
Cirillo Pier Francesco, Woodbury, CT, US;
Gilmore Thomas A., Middlebury, CT, US;
Hickey Eugene R., Danbury, CT, US;
Kirrane Thomas M., Danbury, CT, US;
Moriak Monica Helen, Danbury, CT, US;
Moss Neil, Ridgefield, CT, US;
Patel Usha R., Brookfield, CT, US;
Proudfoot John Robert, Newtown, CT, US;
Regan Jon R., Larchmont, NY, US;
Sharma Rajiv, Radgefield, CT, US;
Sun Sanxing, Danbury, CT, US;
Swinamer Alan David, Danbury, CT, US;
Takahashi Hidenori, LaGrangeville, NY, US;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Protizápalové látky, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Protizápalové látky všeobecného vzorca (I), použiteľné na liečenie chorôb alebo patologických stavov, ktoré zahŕňujú zápal, ako napríklad chronické zápalové choroby; farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú; spôsoby ich výroby a ich použitie v terapii.



(I)

Protizápalové látky, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových látok, ktoré inhibujú tvorbu cytokínov pri zápalových procesoch a sú teda užitočné na liečenie chorôb a patologických stavov, ktoré zahŕňujú zápal, ako je napríklad chronická zápalová choroba. Tento vynález sa tiež týka spôsobov prípravy týchto látok a farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto látky.

Táto patentová prihláška využíva podporu US patentových prihlášok: 60/124,148 podanej 12. marca 1999 a 60/165,867 podanej 16. novembra 1999.

Doterajší stav techniky

Faktor nekrotizujúci tumory (TNF) a interleukín-1 (IL-1) sú dôležité biologické objekty spoločne označované ako prozápalové cytokíny. Tieto látky, spolu s viacerými inými príbuznými molekulami, sprostredkujú zápalovú odozvu spojenú s imunologickým rozpoznaním infekčných činidiel. Zápalová odozva hrá dôležitú úlohu pri obmedzovaní a riadení patogénnych infekcií.

Zvýšené hladiny prozápalových cytokínov sú tiež spojené s početnými chorobami autoimunity, ako napríklad syndróm toxického šoku, reumatoidná artritída, osteoartritída, diabetes a zápalová choroba vnútorností (Dinarello, C.A., a spol., 1984, *Rev. Infect. Disease* 6:51). Pri týchto chorobách chronický stupeň zápalu vyvoláva alebo spôsobuje väčšinu pozorovanej patofyziológie. Napríklad, reumatoidné synoviálne tkanivo sa stane narušeným zápalovými bunkami, ktoré spôsobujú deštrukciu chrupaviek a kostí (Koch, A.E., a spol., 1995, *J. Invest. Med.* 43: 28 - 38). Dôležitým a akceptovaným terapeutickým prístupom pre potenciálny vplyv liečiva na tieto choroby je zníženie prozápalových cytokínov, ako napríklad TNF (tiež označovaný vo svojej vylúčenej bezbunkovej forme ako $TNF\alpha$) a $IL-1\beta$. Početné anti-cytokínové terapie sú v súčasnosti v klinických skúškach. Účinnosť bola demonštrovaná pomocou monoklonálnych protilátok namierených proti $TNF\alpha$ v po-

četných autoimunitných chorobách (Heath, P., "CDP571: An Engineered Human IgG4 AntiTNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, Apríl 24 - 25, 1997). Tieto zahrnujú liečenie reumatickej artritídy, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy (Rankin, E.C.C., a spol., 1997, *British J Rheum.* 35: 334 - 342 a Stack, W.A., a spol.,, 1997, *Lancet* 349: 521 - 524). Predpokladá sa, že monoklonálne protilátky pôsobia viazaním aj rozpustného TNF α aj na membránami viazaného TNF.

Receptor rozpustného TNF α bol skonštruovaný na interakciu s TNF α . Tento prístup je podobný na prístup opísaný vyššie pre monoklonálne protilátky namierené proti TNF α ; obe činidlá sa viažu na rozpustný TNF α , čím znižujú jeho koncentráciu. Jedna verzia tejto konštrukcie, nazývaná Enbrel (Immunex, Seattle, WA) nedávno demonštrovala účinnosť vo Fáze III klinickej skúšky na liečenie reumatickej artritídy (Brower a spol., 1997, *Nature Biotechnology* 15:1240). Ďalšia verzia TNF α receptora, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) demonštroval účinnosť na rôznych zvieracích modeloch alergického zápalu pľúc a akútneho poškodenia pľúc. Ro 45-2081 je rekombinantná chimérická molekula konštruovaná z rozpustného 55 kDa ľudského TNF receptora naviazaného na závesnú oblasť ťažkých reťazcov IgG1 génu a expresovaná v eukaryotických bunkách (Renzetti, a spol., 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

Potvrdilo sa, že IL-1 je imunologická efektorová molekula vo veľkom počte chorobných procesov. Antagonistické látky IL-1 receptora (IL-1ra) sa skúšali v klinických skúškach na ľuďoch. Účinnosť bola demonštrovaná na liečenie reumatickej artritídy (Anril, Amgen). Vo fáze III klinickej skúšky na ľuďoch IL-1ra znížil úmrtnosť u pacientov so syndrómom septického šoku (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoartrída je pomalá pokračujúca choroba charakterizovaná deštrukciou kĺbových chrupaviek. IL-1 sa detegoval v synoviálnej tekutine a v chrupavkovej matrici osteoartritických kĺbov. Ukázalo sa, že antagonistické látky IL-1 znižujú degradáciu zložiek matrice chrupaviek v rôznych experimentálnych modeloch artritídy (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). Oxid dusnatý (NO) je mediátor kardiovaskulárnej homeostázy, neurotransmisie a imunitnej funkcie; nedávno sa ukázalo, že má dôležité účinky pri modulácii remodelovania kostí. Cytokíny, ako napríklad IL-1 a TNF, sú silné stimulatory NO tvorby. NO je dôležitá regulačná molekula v kosti s

účinkami na bunky skupiny osteoblastov a osteoklastov (Evans, a spol., 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Zvýšenie deštrukcie beta-buniek vedúce k inzulínovo závislej diabetes mellitus vykazuje závislosť od IL-1. Niektoré z týchto poškodení môžu byť sprostredkované pomocou iných efektorov, ako sú napríklad prostaglandíny a tromboxány. IL-1 môže ovplyvniť tento proces riadením hladiny aj cyklooxygenázy II aj expresie indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého (McDaniel a spol., 1996, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 211, 24).

Očakáva sa, že inhibítory cytokínovej tvorby blokujú expresiu indukovateľnej cyklooxygenázy (COX-2). Zistilo sa, že COX-2 expresia sa zvýšila pomocou cytokínov a predpokladá sa, že je izoformná s cyklooxygenázou zodpovednou za zápal (M.K. O'Banion a spol., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Podľa toho by sa očakávalo, že inhibítory cytokínov, ako napríklad IL-1, vykazujú účinnosť proti týmto poruchám súčasne liečeným s COX inhibítormi, ako napríklad so známymi NSAID látkami. Tieto poruchy zahŕňujú akútnu a chronickú bolesť ako aj symptómy zápalu a kardiovaskulárne choroby.

Počas aktívnej zápalovej choroby vnútornosti (IBD) bolo demonštrované zvýšenie viacerých cytokínov. U pacientov s IBD sa vyskytuje sliznicová nerovnováha v črevách IL-1 a IL-1ra. Nedostatočná tvorba endogénneho IL-1ra môže prispievať ku patogenéze IBD (Cominelli, a spol., 1996, *Aliment Pharmacol Ther* 10, 49). Alzheimerova choroba je charakterizovaná prítomnosťou depozitov beta-amyloidných proteínov, neurofibrálnou spleťou a cholínergickou dysfunkciou v hipokampálnej oblasti. Štrukturálne a metabolické poškodenie nachádzajúce sa pri Alzheimerovej chorobe je pravdepodobne dôsledkom trvalého zvýšenia IL-1 (Holden, a spol., 1995, *Med. Hypotheses* 45, 559). Zistila sa rola IL-1 v patogenéze ľudskej vírusovej imunitnej nedostatočnosti (HIV). IL-1ra vykázal jasný vzťah ku akútnym zápalovým prípadom, ako aj k rôznym chorobným stavom v patofyziológii HIV infekcie (Kreuzer, a spol., 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 54). IL-1 a TNF sú obidva zahrnuté v periodontálnej chorobe. Deštruktívny proces spojený s periodontálnou chorobou môže byť dôsledkom deregulácie aj IL-1 aj TNF (Howells, 1995, *Oral. Dis.* 1, 266).

Prozápalové cytokíny, ako napríklad TNF α a IL-1 β , sú tiež dôležité mediátory septického šoku a s ním spojennej kardiopulmonárnej dysfunkcie, syndrómu

akútnych respiračných ťažkostí (ARDS) a viacnásobného orgánového zlyhania. $TNF\alpha$ bol tiež priradený kachexii a svalovej degradácii spojenej s HIV infekciou (Lahdiverta a spol., 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Obezita je spojená so vzrastom výskytu infekcie, diabetes a kardiovaskulárnej choroby. Abnormality v $TNF\alpha$ expresii boli zaznamenané pre každý z vyššie uvedených stavov (Loffreda, a spol., 1998, *FASEB J.* 12, 57). Bolo navrhnuté, že zvýšené hladiny $TNF\alpha$ sú zahrnuté v ďalších so stravovaním spojených poruchách, ako je napríklad anorexia a bulímia nervosa. Patofyziologické paralely sú narysované medzi anorexiou nervosa a rakovinovou kachexiou (Holden, a spol., 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). Ukázalo sa, že inhibítor $TNF\alpha$ tvorby, HU-211, zlepšuje výsledok uzavretého mozgového poranenia v experimentálnom modeli (Shohami, a spol., 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). Je známe, že ateroskleróza má zápalovú zložku a cytokíny, ako napríklad IL-1 a TNF, boli navrhnuté ako látky napomáhajúce chorobe. V modeli na zvieratách bolo ukázané, že antagonistické látky IL-1 receptora inhibujú tvorbu tukových prúžkov (Elhage a spol., 1998, *Circulation*, 97, 242).

Abnormálna expresia indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého (iNOS) bola spojená s hypertenziou u spontánne hypertenzných potkanov (Chou a spol., 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 má úlohu v expresii iNOS a preto môže tiež mať úlohu v patogenéze hypertenzie (Singh a spol., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

Tiež sa ukázalo, že IL-1 indukuje uveitídu u potkanov, ktorá by mohla byť inhibovaná s IL-1 blokátormi. (Xuan a spol., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Ukázalo sa, že cytokíny, vrátane IL-1, TNF a GM-CSF, stimulujú proliferáciu akútnych myelogénnych leukemických blastov (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.* 20, 65). Ukázalo sa, že IL-1 je podstatný pre rozvoj aj dráždivej a alergickej kontaktnej dermatitídy. Epikutánnemu scitliveniu sa môže predísť pomocou podávania anti-IL-1 monoklonálnych protilátok pred epikutánnou aplikáciou alergénu (Muller, a spol., 1996, *Am. J Contact. Dermat.* 7, 177). Údaje získané u IL-1 ochromených myší indikujú kritickú účasť tohto cytokínu pri horúčke (Kluger a spol., 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Rôzne cytokíny, vrátane TNF, IL-1, IL-6 a IL-8 iniciujú akútnu fázu reakcie, ktorá je stereotypná pri horúčke, nevoľnosti, myalgii, bolesti hlavy, bunkovom hypermetabolizme a viacnásobnej endokrinnej a enzýmovej odozve (Beisel, 1995, *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 813). Tvorba týchto zápalových

cytokínov rýchlo nasleduje po poranení alebo invázii patogénnych organizmov.

Iné prozápalové cytokíny boli korelované s rôznymi chorobnými stavmi. IL-8 koreluje s prílevom neutrofilov na miesto zápalu alebo poranenia. Blokujúce protilátky proti IL-8 demonštrovali úlohu IL-8 pri poškodení tkaniva spojenom s neutrofilmi pri akútnom zápale (Harada a spol., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Preto môže byť inhibítor IL-8 tvorby užitočný na liečenie chorôb sprostredkovaných prevládajúco neutrofilmi, ako napríklad mŕtvica a infarkt myokardu, samotný alebo následkom trombolytickej terapie, tepelné poranenia, syndróm respiračných ťažkostí dospelých (ARDS), mnohonásobné orgánové poranenia sekundárne po úraze, akútna glomerulonefritída, dermatózy s akútnymi zápalovými zložkami, akútna hnisavá meningitída alebo iné poruchy centrálného nervového systému, hemodialýza, leukoferéza, syndróm spojený s granulocytovou transfúziou, a nekrotizujúca entereokolitída.

Rinovírus spúšťa tvorbu rôznych prozápalových cytokínov, prevládajúco IL-8, ktoré spôsobujú symptomatické choroby, ako napríklad akútnu rinitídu (Winther a spol., 1998, *Am. J. Rhinol.* 12, 17).

Ďalšie choroby, ktoré sú ovplyvnené IL-8 zahrnujú ischemiu myokardu a reperfúziu, zápalovú chorobu vnútornosti a mnohé iné.

Prozápalový cytokín IL-6 bol spojený s akútnou fázou odozvy. IL-6 je rastový faktor v početných z onkologických chorôb vrátane mnohonásobného myelómu a chorôb spojených s diskraziázou plazmových buniek (Treon, a spol., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). Ukázal sa tiež ako dôležitý mediátor zápalu v centrálnom nervovom systéme. Zvýšené hladiny IL-6 sa našli pri viacerých neurologických poruchách, vrátane AIDS komplexnej demencie, Alzheimerovej choroby, roztrúsenej sklerózy, systemického erytematózneho lupusu, úrazu CNS a vírusovej a bakteriálnej meningitídy (Gruol, a spol., 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 tiež hrá významnú úlohu pri osteoporóze. V modeloch na myšiach sa ukázalo, že pôsobí na resorpciu kostí a indukuje osteoklastovú aktivitu (Ershler a spol., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Výrazné cytokínové rozdiely, ako napríklad hladiny IL-6, existujú *in vivo* medzi osteoklastami normálnych kostí a kostí pacientov s Pagetovou chorobou (Mills, a spol., 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Ukázalo sa, že početné cytokíny sú zahrnuté v rakovinovej kachexii. Rozsah kľú-

čových parametrov kachexie sa môže znížiť liečením s anti IL-6 protilátkami alebo s antagonistickými látkami IL-6 receptora (Strassmann, a spol., 1995, *Cytokins Mol. Ther.* 1, 107). Viaceré infekčné choroby, ako napríklad chrípka, indikujú IL-6 a IFN alfa ako kľúčové faktory aj pri vzniku symptómov aj pri obrane hostiteľa (Hayden, a spol., 1998, *J. Clin. Invest.* 101, 643). Nadexpresia IL-6 bola spojená s patológiou početných chorôb, vrátane mnohonásobného myelómu, reumatickej artritídy, Castlemanovej choroby, psoriázy a post-menopauzovej osteoporózy (Simpson, a spol., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Látky, ktoré interferujú s tvorbou cytokínov vrátane IL-6 a TNF, boli účinné pri blokovaní pasívnej kutánnej anafylaxie u myši (Scholz a spol., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

GM-CSF je ďalším prozápalovým cytokínom s relevanciou k početným terapeutickým chorobám. Neovplyvňuje len proliferáciu a diferenciáciu kmeňových buniek, ale tiež reguluje viaceré iné bunky zahrnuté pri akútnom a chronickom zápale. Liečenie s GM-CSF sa skúšalo pri početných chorobných stavoch vrátane liečenia poranenia spálením, vstrebania kožných štepov, ako aj pri cytostatikami a rádioterapiou vyvolanej mukozitíde (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13:149). Tiež sa zdá, že GM-CSF hrá úlohu pri replikácii ľudského vírusu imunitnej nedostatočnosti (HIV) v bunkách makrofágového pôvodu s relevanciou k AIDS terapii (Crowe a spol., 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchiálna astma je charakterizovaná zápalovým procesom v pľúcach. V ňom začlenené cytokíny zahŕňujú medzi inými GM-CSF (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Land* 32, 56).

Interferón γ (IFN γ) sa spája s početnými chorobami. Bol spojený so zvýšenou depozíciou kolagénu, ktorý je centrálnym histopatologickým rysom choroby štep-versus-hostiteľ (Parkman, 1998, *Curr. Opin. Hematol.* 5, 22). Po transplantácii obličiek sa u pacienta diagnostikovala akútna myelogénna leukémia. Retrospektívna analýza periférnych krvných cytokínov odhalila zvýšené hladiny GM-CSF a IFN γ . Tieto zvýšené hladiny koincidovali s rastom počtu bielych krviniek v periférnej krvi (Burke, a spol., 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). Vývoj diabetes závislej od inzulínu (Typ 1) sa môže korelovať s akumuláciou v pankreatických ostrovčekových bunkách T-buniek produkujúcich IFN γ (Ablumunits, a spol., 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). IFN γ spolu s TNF, IL-2 a IL-6 vedú k aktivácii väčšiny periférnych T-buniek pred vývojom lézii v centrálnom nervovom systéme pri chorobách, ako je napríklad

roztrúsená skleróza (MS) a AIDS komplexná demencia (Martino *a spol.*, 1998, *Ann. Neurol.* 43, 340). Aterosklerotické lézie spôsobujú arteriálnu chorobu, ktorá môže viesť k srdcovému a mozgovému infarktu. Mnohé aktivované imunitné bunky sú prítomné v týchto léziách, hlavne T-bunky a makrofágy. Tieto bunky produkujú veľké množstvá prozápalových cytokínov, ako napríklad TNF, IL-1 a IFN γ . Tieto cytokíny sa považujú za látky zahrnuté v podpore apoptózy alebo programovanej bunkovej smrti okolia cievnych buniek hladkého svalstva spôsobujúcej aterosklerotické lézie (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Alergické subjekty produkujú mRNA špecifickú pre IFN γ následne po vyvolaní s jedom *Vespula* (Bonay, *a spol.*, 1997, *Clin. Exp. Immunol.* 109, 342). Ukázalo sa, že expresia početných cytokínov, vrátane IFN γ zvyšuje následne hypersenzitívnu reakciu oneskoreného typu, čím sa indikuje úloha IFN γ v atopickej dermatitíde (Szepietowski, *a spol.*, 1997, *Br. J. Dermatol.* 137, 195). Histopatologické a imunohistologické štúdie sa uskutočnili na prípadoch fatálnej cerebrálnej malárie. Pozoroval sa dôkaz zvýšeného IFN γ medzi inými cytokínmi, čo indikuje úlohu pri tejto chorobe (Udomsangpetch *a spol.*, 1997, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57, 501). V patogenéze rôznych infekčných chorôb sa uznáva význam voľných radikálových častíc. Mechanizmus syntézy oxidu dusnatého je aktivovaný v odozve na infekciu určitými vírusmi cestou indukovania prozápalových cytokínov, ako napríklad IFN γ (Akaike, *a spol.*, 1998, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 64). U pacientov chronicky infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) sa môže vyvinúť cirhóza a hepatocelulárny karcinóm. Vírusová génová expresia a replikácia u HBV transgenických myší sa môže potlačiť pomocou post-transkripčného mechanizmu sprostredkovaného pomocou IFN γ , TNF a IL-2 (Chisari, *a spol.*, 1995, *Springer Semin Immunopatol.* 17, 261). IFN γ môže selektívne inhibovať cytokínom indukovanú resorpciu kostí. Zdá sa, že sa to deje pomocou sprostredkovania oxidu dusnatého (NO), čo je dôležitá regulačná molekula pri remodelovaní kostí. NO môže byť zahrnutý ako mediátor chorôb kostí pre také choroby, ako je napríklad reumatická artritída, tumor spojený s osteolýzou a postmenopauzová osteoporóza (Evans, *a spol.*, 1996, *J. Bone Miner. Res.* 11, 300). Štúdie s génovo deficientnými myšami demonštrovali, že IL-12 závislá tvorba IFN γ je kritická pri riadení prvotného parazitického rastu. Hoci tento proces je nezávislý od oxidu dusnatého, kontrola

chronickej infekcie sa zdá byť NO závislá (Alexander a spol., 1997, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci* 352, 1355). NO je dôležitý vazodilatátor a existuje presvedčivý dôkaz pre jeho úlohu pri kardiovaskulárnom šoku (Kilbourn, a spol., 1997, *Dis. Mon.* 43, 277). IFN γ sa vyžaduje pre rozvoj chronického zápalu čriev pri takých chorobách, ako je napríklad Crohnova choroba a zápalová choroba vnútornosti (IBD), pravdepodobne pomocou sprostredkovania CD4+ lymfocytov, pravdepodobne TH1 fenotypu (Sartor 1996, *Atiment. Pharmacol. Ther.* 10 Suppl 2, 43). Zvýšená hladina sérového IgE je spojená s rôznymi atopickými chorobami, ako je napríklad Bronchiálna astma a atopická dermatitída. Hladina IFN γ bola negatívne korelovaná so sérovým IgE, čo podporuje úlohu IFN γ u atopických pacientov (Teramoto a spol., 1998, *Clin. Exp. Allergy* 28, 74).

Látky, ktoré modulujú uvoľnenie jedného alebo viacerých z vyššie zmiernených zápalových cytokínov, môžu byť užitočné pri liečení chorôb spojených s uvoľnením týchto cytokínov. Napríklad, WO 98/52558 opisuje heteroarylové močovinové látky, ktoré sú označované ako užitočné na liečenie cytokínom sprostredkovaných chorôb. WO 99/23091 opisuje inú triedu močovinových látok, ktoré sú užitočné ako protizápalové činidlá.

U.S. Pat. č. 5,162,360 opisuje *N*-substituované aryl-*N'*-heterocyklické substituované močovinové látky, ktoré sú opísané ako užitočné na liečenie hypercholesterolémie a aterosklerózy.

Práca citovaná vyššie podporuje princíp, že inhibícia cytokínovej tvorby bude výhodná na liečenie rôznych chorobných stavov. Niektoré proteínové terapeutiká sú v poslednom vývoji alebo boli schválené na použitie pri konkrétnych chorobách. Proteínové terapeutiká sú výrobne drahé a majú problémy s biologickou dostupnosťou a stabilitou. Preto existuje potreba nových malých molekulových inhibítorov cytokínovej tvorby s optimalizovanou účinnosťou, farmakokinetickým a bezpečnostným profilom.

Z pohľadu na práce citované vyššie je jasná potreba látok, ktoré inhibujú tvorbu cytokínov, a liečenie rôznych chorobných stavov.

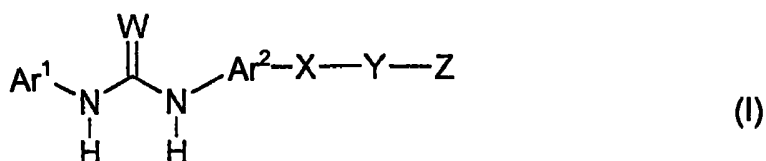
Preto je predmetom vynálezu poskytnutie nových látok, ktoré inhibujú uvoľnenie zápalových cytokínov, ako je napríklad interleukín-1 a faktor nekrotizujúci tumory.

Ďalším predmetom vynálezu je použitie nových látok na liečenie chorôb a patologických stavov zahrnujúcich zápal, ako je napríklad chronická zápalová choroba.

Ešte ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie spôsobov prípravy vyššie zmienených nových látok.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú protizápalové látky všeobecného vzorca I



kde

Ar¹ je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z pyrolu, pyrrolidínu, pyrazolu, imidazolu, oxazolu, tiazolu, furánu a tiofenu; kde Ar¹ môže byť substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar² je fenyl, naftyl, chinolín, izochinolín, tetrahydro-naftyl, tetrahydrochinolín, tetrahydroizochinolín, benzimidazol, benzofurán, indanyl, indenyl alebo indol, ktoré sú voliteľne substituované nula až tromi R² skupinami;

X je:

a) C₅₋₈cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný 0 až 2 oxoskupinami alebo 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylaminoreťazcami;

b) fenyl, furán, tiofén, pyrol, imidazolyl, pyridín, pyrimidín, pyridinón, dihydropyridinón, maleimid, dihydromaleimid, piperidín, piperazín alebo pyrazín, každý voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, hydroxylom, nitrilom, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, alebo halogénom;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený

uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, S(O), S(O)₂ alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 2 oxoskupinami a jedným alebo viacerými C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, ktoré môžu byť substituované jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

- a) fenyl, pyridín, pyrimidín, pyridazín, imidazol, furán, tiofén, pyrán, ktoré sú voliteľne substituované jednou až tromi skupinami pozostávajúcimi z halogénu, C₁₋₆-alkylu, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupiny, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, COOH a fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jednou až dvoma skupinami pozostávajúcimi z halogénu, C₁₋₆alkylu a C₁₋₆alkoxy;
- b) tetrahydropyrán, tetrahydrofurán, 1,3-dioxolanón, 1,3-dioxanón, 1,4-dioxán, morfolín, tiomorfolín, tiomorfolínsulfoxid, piperidín, piperidinón, piperazín, tetrahydropyrimidón, cyklohexanón, cyklohexanol, pentametylénsulfid, pentametylénsulfoxid, pentametylénsulfón, tetrametylénsulfid, tetrametylénsulfoxid alebo tetrametylénsulfón, ktoré sú voliteľne substituované jednou až tromi skupinami pozostávajúcimi z nitrilu, C₁₋₆alkylu, C₁₋₆alkoxy, hydroxy, mono alebo di-(C₁₋₃alkyl)-amino-C₁₋₃alkylu, fenylamino-C₁₋₃alkylu a C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylu;
- c) C₁₋₆alkoxyl, sekundárny alebo terciárny amín, kde aminoskupinový dusík je kovalentne viazaný na skupiny vybrané zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃alkylu, C₁₋₅alkoxyalkylu, pyridinyl-C₁₋₃alkylu, imidazolyl-C₁₋₃alkylu, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylu, fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)-aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

R¹ je:

- (a) C₃₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylmi alebo heterocyklickými skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrölylu, imidazolylu, pyrazölylu, tienylu,

- furylu, izoxazolylu a izotiazolylu; každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklus vybraný zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku a je substituovaný 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈cykloalkylu, C₅₋₈cykloalkenylu, hydroxyly, nitrilu, C₁₋₃alkyloxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, NH₂C(O) a di(C₁₋₃)alkylaminokarbonylu;
- (b) C₃₋₇cykloalkyl, vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, cykloheptanylu, bicyklopentanylu, bicyklohexanylu a bicykloheptanylu, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S, CHOH, >C=O, >C=S a NH;
- (c) C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylmi, naftylmi alebo heterocyklickými skupinami, pričom každá takáto heterocyklická skupina je nezávisle vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienylu, furylu, izoxazolyly a izotiazolyly, a každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je substituovaná 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, cykloheptanylu, bicyklopentanylu, bicyklohexanylu, bicykloheptanylu, hydroxyly, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, NH₂C(O) a mono- alebo di(C₁₋₃)alkylaminokarbonylu;
- (d) C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;
- (e) nitril; alebo
- (f) C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxykarbonyl, C₁₋₆ rozvetvený alebo neroz-

vetvený alkylaminokarbonyl, C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkylkarbonyl-amino-C₁₋₃-alkyl;

R² je C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl alebo fenylsulfonyl;

R³ je:

- a) fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, pyroly, imidazoly, pyrazoly, tieny, fury, tetrahydrofury, izoxazoly, izotiazoly, chinoliny, izochinoliny, indoly, benzimidazoly, benzofurany, benzoxazoly, benzizoxazoly, benzpyrazoly, benzotiofurany, cinoliny, pteridiny, ftalaziny, naftylpyridiny, chinoxaliny, chinazoliny, puriny a indazoly, kde takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyl, naftyl, heterocyklu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, z cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, bicyklopentyl, bicyklohexyl, bicykloheptyl, fenyl-C₁₋₅alkyl, naftyl-C₁₋₅alkyl, halogénu, hydroxyl, nitril, C₁₋₃alkyloxy, ktorý môže voliteľne byť čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenylxyskupiny, naftylxyskupiny, heteraryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl-aminokarbonyl, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R⁴-C₁₋₅alkyl, R⁵-C₁₋₅alkoxy skupiny, R⁶-C(O)-C₁₋₅alkyl a R⁷-C₁₋₅alkyl-(R⁸)N, karboxy-mono- alebo di-(C₁₋₅)-alkyl-aminoskupiny;
- b) kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanylu, indanylu, indenylu, dihydronafty, tetrahydronafty, benzocykloheptanylu a benzocyklohepteny, alebo kondenzovaný heterocyklyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenopyridínu, cyklohexanopyridínu, cyklopentanopyrimidínu,

- cyklohexanopyrimidínu, cyklopentanopyrazínu, cyklohexanopyrazínu, cyklopentanopyridazínu, cyklohexanopyridazínu, cyklopentanochinolínu, cyklohexanochinolínu, cyklopentanoizochinolínu, cyklohexanoizochinolínu, cyklopentanoindolu, cyklohexanoindolu, cyklopentanobenzimidazolu, cyklohexanobenzimidazolu, cyklopentanobenzoxazolu, cyklohexanobenzoxazolu, cyklopentanoimidazolu, cyklohexanoimidazolu, cyklopentanotiofénu a cyklohexanotiofénu; kde kondenzovaný arylový alebo kondenzovaný heterocyklylový kruh je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu a heterocyklylu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, pyrolylu, imidazoly, pyrazoly, tieny, fury, izoxazoly a izotiazoly, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C₁₋₃alkoxyskupiny, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heterocyklyloxyskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminokarbonylu, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, R⁹-C₁₋₅alkylu, R¹⁰-C₁₋₅alkoxyskupiny, R¹¹-C(O)-C₁₋₅alkylu a R¹²-C₁₋₅alkyl(R¹³)N;
- c) cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopenty, cyklohexy, cyklohepty, bicyklopenty a bicyklohepty, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;
- d) C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenyllová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;
- e) acetyl, aroyl, alkoxykarbonylalkyl alebo fenylsulfonyl; alebo
- f) C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

alebo R^1 a R^2 spolu môžu voliteľne tvoriť kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh;

každý R^8 a R^{13} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka a C_{1-4} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného;

každý R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu;

m je 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S a

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Jedným uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené vyššie a kde:

Ar^2 je naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl alebo indenyl a W je O.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar^1 je vybrané z tiofénu a pyrazolu;

X je C_{5-7} cykloalkyl alebo C_{5-7} cykloalkenyl voliteľne substituovaný 0 až 2 oxoskupinami alebo 0 až 3 C_{1-4} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C_{1-4} alkoxyliami alebo C_{1-4} alkylaminoskupinami; alebo X je fenyl, pyridín, tetrahydropyridín, pyrimidín, furán alebo tiofén, každý je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C_{1-4} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxylom, nitrilom, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo halogénom;

R^1 je C_{1-4} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, cyklopropyl alebo cyklohexyl, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

R^3 je C_{1-4} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, fenyl, pyrimidinylyl, pyrazolylyl alebo pyridinylyl, každý je voliteľne substituovaný ako je opísané vyššie v širšom generickom aspekte, alkoxykarbonylalkyl alebo cyklopropyl alebo cyklopentyl voliteľne substituovaný ako je opísané vyššie v tomto dokumente v širšom generickom aspekte.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar^1 je pyrazol;

X je cyklopentenyl, cyklohexenyl alebo cykloheptenyl, voliteľne substituovaný oxoskupinou alebo 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, alebo C₁₋₄alkylaminoskupinou; alebo X je fenyl, pyridín, furán alebo tiofén, každý je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, nitrilom, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Y je -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH- alebo väzba; a

Z je fenyl, imidazol, furán, piperazín, tetrahydropyrán, morfolín, tiomorfolín, tiomorfolínsulfoxid, piperidín, pyridín, sekundárny alebo terciárny amín, kde aminoskupinový dusík je kovalentne viazaný na skupiny vybrané zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃ alkylu a C₁₋₅alkoxyalkylu, fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar¹ je 5-*terc*-butyl-pyrazol-3-yl: kde pyrazolový kruh môže byť substituovaný R³;

R³ je C₁₋₄alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, fenyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, každý je voliteľne substituovaný, ako je opísané vyššie v tomto dokumente v širšom generickom aspekte, alkoxykarbonylalkylom alebo cyklopropylom alebo cyklopentylom, voliteľne substituovaným, ako je opísané vyššie v tomto dokumente v širšom generickom aspekte.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde X je pyridinyl.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca I, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde pyridinyl je pripojený na Ar¹ cez 3-pyridinylóvu polohu.

Nasledujúce látky sú reprezentatívne látky všeobecného vzorca I podľa tohto vynálezu:

- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(morfolín-4-yl)etyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-dimetylaminofenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-yl-metyl-fur-2-yl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-fenyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-piperidín-1-ylmetyl)fenyl]naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-fenyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-metyl)piperazín-1-yl)metyl)fenyl]naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3,4-di(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-pyridín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxotiomorfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-tetrahydropyrán-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxotetrahydrotiofén-3-ylmetyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(imidazol-1-yl-metyl)-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[2-(3-dimetylanlínometylfenyl)-5-(1-metyl-cyklohexyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[2-(5-(1-metyl-cyklohexyl)-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morfolín-4-yl-metyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-metoxy-5-(2-morfolín-4-yl-etoxy)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morfolín-4-yl-etoxy)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(dimetylamino)fenyl)-naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(metylsulfonyl)fenyl)-naftalén-1-yl]močovina;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]ureido}-tiofén-2-karboxylovej;

metylamid kyseliny 5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]ureido}-tiofén-2-karboxylovej;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]ureido}-1*H*-pyrol-2-karboxylovej;

metylamid kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]ureido}-1*H*-pyrol-2-karboxylovej;

2-acetylamino-*N*-(5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]ureido})tiofén-2-ylmetyl)acetamid;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohept-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohept-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridín-4-yl-metyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(dimetylaminoetyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridín-3-yl-metyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(fenyl-metyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-fenyletylamino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(furán-2-yl-metyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-pyridín-2-yl-etyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-piperidín-1-yletylamino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-imidazol-4-yl-etyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(pyridín-2-yl-metyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(4-metoxifenyl)etyl-amino)cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-3-oxo-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-tetrahydrotiofen-3-ylmetyl)-3-oxo-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(1-oxo-tiomorfolín-4-ylmetyl)-3-oxo-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-3-oxo-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metylpyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-(tetrahydro-pyrán-4-ylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metylpyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-oxo-1-pyridín-4-ylmetyl-piperidín-4-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridín-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metylpyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1-pyridín-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]močovina;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridín-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]ureido}tiofén-2-karboxylovej;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridín-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]ureido}-pyrol-2-karboxylovej;

metylamid kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(6-oxo-1-pyridín-4-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridín-4-yl)naftalén-1-yl]ureido}-pyrol-2-karboxylovej;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]ureido}tiofén-2-karboxylovej;

metylester kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]ureido}-pyrol-2-karboxylovej; a

metylamid kyseliny 5-*terc*-butyl-1-metyl-3-{3-[4-(3-morfolín-4-yl-cyklohex-1-enyl)naftalén-1-yl]ureido}-pyrol-2-karboxylovej;

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú nasledujúce látky všeobecného vzorca I:

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(morfolín-4-yl)etyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morfolín-4-yl-metyl)fenyl]naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]močovina;

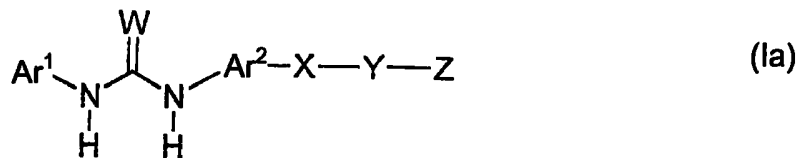
1-[5-*tert*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-fur-2-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*tert*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*tert*-butyl-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ďalším generickým aspektom vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia



kde

Ar¹ je pyrol, pyrolidín, pyrazol, imidazol, oxazol, tiazol, furán a tiofén;

kde Ar¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar² je fenyl, naftyl, chinolín, izochinolín, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolín, tetrahydroizochinolín, benzimidazol, benzofurán, indanyl, indenyl a indol, každý je voliteľne substituovaný nula až tromi R² skupinami;

X je C₅₋₈cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylaminoskupinovými reťazcami, pričom každý je rozvetvený alebo nerozvetvený;

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrahydropyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridín, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄-

alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃-alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino)karbonylom, NH₂C(O), C₁₋₆-alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O, N alebo S(O)_m a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom, hydroxylom alebo jedným alebo viacerými C₁₋₄alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je aryl, indanyl, heteroaryl vybraný z benzimidazolyly, pyridinyly, pyrimidinyly, pyridazinyly, pyrazinyly, imidazolyly, pyrazolyly, triazolyly, tetrazolyly, furanyly, tienyly a pyranyly, heterocyklov vybraných z piperazinyly, tetrahydropyrimidonyly, cyklohexanonyly, cyklohexanolyly, 2-oxa- alebo 2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylénsulfidylu, pentametylénsulfoxidylu, pentametylénsulfonyly, tetrametylénsulfidylu, tetrametylénsulfoxidylu alebo tetrametylénsulfonyly, tetrahydro-pyranyly, tetrahydrofuranyly, 1,3-dioxolanonyly, 1,3-dioxanonyly, 1,4-dioxanyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolinosulfoxidylu, tiomorfolinosulfonyly, piperidinyly, piperidinonyly, pyrolidinyly a dioxolanyly, pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxy-skupinou, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkoxykarbonylom, aroylom, heteroaroylom, heterocyklus-C₁₋₃acylom, kde heteroaryl a heterocyklus sú definované vyššie v tomto odseku, C₁₋₃acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl-C₁₋₃-alkylom, imidazolyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₃alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)-aminoskupinou, amino-S(O)_m, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxy-skupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou; alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino-C₁₋₃alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino-C₁₋₆alkylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅-alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxyskupinou, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m alebo aryl-C₀₋₃al-

kyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a aryllov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxy-skupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi arylmi, heterocyklami alebo heteroarylmi opísanými vyššie v tomto odseku, pričom každý je voliteľne substituovaný halogénom, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy-C₁₋₃alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₆alkylom, amino-C₁₋₆-alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, nitril-C₁₋₄alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, pričom každý z uvedených alkylov a aryllov pripojených na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkoxyheteroaryl-C₀₋₃alkylom, heteroaryl-C₀₋₃alkylom alebo heterocyklus-C₀₋₃alkylom, kde heteroaryl a heterocyklus je opísaný vyššie v tomto odseku,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₃acylaminoskupina, nitril-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, a fenylyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

R¹ je:

a) C₁₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom alebo heterocyklickými skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienyly, furyly, izoxazolyly a izotiazolyly; pričom každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklus, vybraný zo skupiny opísanej vyššie, je substituovaný 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈-cykloalkylu, C₅₋₈cykloalkenylu, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkyloxyskupiny, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, NH₂C(O) a di(C₁₋₃)alkylamino-karbonylu;

b) C₃₋₇cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu,

cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu a bicykloheptylu, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ a NH;

c) C_{3-10} rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-5} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylom, naftylom alebo heterocyklickými skupinami, pričom každá takáto heterocyklická skupina je nezávisle vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolyly, pyrazolyly, tienylu, furylu, izoxazolyly a izotiazolyly, a každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je substituovaná 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, cykloheptanylu, bicyklopentanylu, bicyklohexanylu, bicykloheptanylu, hydroxyly, nitrilu, C_{1-3} alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, $NH_2C(O)$ a mono- alebo di(C_{1-3})alkylaminokarbonyly;

d) C_{5-7} cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

e) nitril; alebo

f) C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxykarbonyl, C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkylaminokarbonyl, C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkylkarbonylamino- C_{1-3} alkyl;

R^2 je C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom,

alebo R^2 je acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxyly voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl alebo fenylsulfonyl;

R^3 je:

a) fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej

z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienyly, furyly, tetrahydrofuryly, izoxazolyly, izotiazolyly, chinolinyly, izochinolinyly, indolyly, benzimidazolyly, benzofuranyly, benzoxazolyly, benzizoxazolyly, benzpyrazolyly, benzotiofuranyly, cinolinyly, pterindinyly, ftalazinyly, naftypyridinyly, chinoxalinyly, chinazolinyly, purinyly a indazolyly, kde takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu, heterocyklov vybraných zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptylu, fenyl- C_{1-5} alkylu, naftyl- C_{1-5} alkylu, halogénu, hydroxylu, oxoskupiny, nitrilu, C_{1-3} alkoxyly voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C_{1-3} alkoxy- C_{1-5} alkylu, C_{1-3} tioalkylu, C_{1-3} tioalkyl- C_{1-5} alkylu, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heteraryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylaminokarbonylu, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ alkylu, amino- C_{1-5} alkylu, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkylu, amino- $S(O)_2$, di- (C_{1-3}) alkylamino- $S(O)_2$, R^4-C_{1-5} alkylu, R^5-C_{1-5} alkoxyly, $R^6-C(O)-C_{1-5}$ alkylu a $R^7-C_{1-5}alkyl(R^6)N$, karboxy-mono alebo di- (C_{1-5}) -alkylaminoskupiny;

b) kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanyly, indanyly, indenyly, dihydronaftyly, tetrahydronaftyly, benzocykloheptanyly a benzocykloheptenyly, alebo kondenzovaný heterocyklyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenopyridínu, cyklohexanopyridínu, cyklopentanopyrimidínu, cyklohexanopyrimidínu, cyklopentanopyrazínu, cyklohexanopyrazínu, cyklopentanopyridazínu, cyklohexanopyridazínu, cyklopentanochinolínu, cyklohexanochinolínu, cyklopentanoizochinolínu, cyklohexanoizochinolínu, cyklopentanoindolu, cyklohexanoindolu, cyklopentanobenzimidazolu, cyklohexanobenzimidazolu, cyklopentanobenzoxazolu, cyklohexanobenzoxazolu, cyklopentanoimidazolu, cyklohexanoimidazolu, cyklopentanotiofénu a cyklohexanotiofénu; kde kondenzovaný aryl alebo kondenzovaný heterocyklylový kruh je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými

zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu a heterocyklylu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, tienylu, furylu, izoxazolylu, a izotiazolylu, C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heterocyklyloxyskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl aminokarbonylu, C₁₋₄-alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, R⁹-C₁₋₅alkylu, R¹⁰-C₁₋₅alkoxyly, R¹¹-C(O)-C₁₋₅alkylu a R¹²-C₁₋₅alkyl(R¹³)N;

c) cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu a bicykloheptylu, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

d) C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenyllová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

e) acetyl, aroyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl-C₁₋₆alkyl alebo fenylsulfonyl; alebo

f) C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

alebo R¹ a R² spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh; každý R⁸ a R¹³ je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z vodíka a C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného;

každý R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu;

m je 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S;

kde X je priamo pripojený na jeden alebo dva -Y-Z, a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Jedným uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia ako je uvedené vyššie a kde:

Ar^2 je naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl alebo indenyl a W je O.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar^1 je tiofén alebo pyrazol, každý substituovaný nezávisle jedným až tromi R^1 , R^2 alebo R^3 ;

X je C_{5-7} cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom alebo C_{1-4} alkyl-aminoskupinou s reťazcami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

fenyl, indanyl, furanyl, tienyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, tetrahydropyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, piperidinyl, benzimidazol alebo piperazinyl; každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl-S(O) $_m$ alebo halogénom;

Y je väzba alebo C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O alebo N, a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom, hydroxylom alebo jeden alebo viaceré C_{1-4} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, imidazolylu, furanyly a tienylu, heterocyklus vybraný z piperazinyly, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylén-sulfidyly, pentametylén-sulfoxidyly, pentametylén-sulfonyly, tetrahydrofuranyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny a piperidinyly, pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxylom, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-6} alkoxykarbonylom, aroylom, morfolino-karbonylom, C_{1-3} acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl- C_{1-3} alkylom, imidazolyl- C_{1-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{1-3} alkylom, nitril- C_{1-3} alkylom, nitrilom,

karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)-aminoskupinou, amino-S(O)_m, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo feny-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo je Z voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino-C₁₋₃alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino-C₁₋₆alkylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, alebo aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, každý z uvedených alkyllov a aryllov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi arylmi, heterocyklami alebo heteroarylmi, ako je opísané vyššie v tomto odseku, pričom každý je voliteľne substituovaný halogénom, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je hydroxyl, hydroxy-C₁₋₃alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₆alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, pyridinyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuran-yl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₄alkylom alebo fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)-aminoskupinou,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl; R¹ je C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S a NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými-alkylmi;

cyklopentenyl a cyklohexenyl voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

R^2 je C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom;

R^3 je fenyľ alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyľu, pyrimidinyľu, pyrazinyľu, pyridazinyľu a pyrazolyľu, kde takáto fenyľová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyľu, heterocykľu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptyľu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptyľu, fenyľ- C_{1-5} alkylu, naftyl- C_{1-5} alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, oxoskupiny, nitrilu, C_{1-3} alkoxyľu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C_{1-3} alkoxy- C_{1-5} alkylu, C_{1-3} tioalkylu, C_{1-3} tioalkyl- C_{1-5} alkylu, fenyľoxyskupiny, naftyloxy-skupiny, heteraryľoxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di- (C_{1-3}) -alkylaminoskupiny, fenyľaminoskupiny, naftylaminoskupiny; heterocyklylamino-skupiny, kde heterocyklyľová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkyl-aminokarbonyľu, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ -alkylu, amino- C_{1-5} alkylu, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkylu, amino- $S(O)_2$, di- (C_{1-3}) alkylamino- $S(O)_2$, R^4-C_{1-5} alkyl, R^5-C_{1-5} alkoxyľu, $R^6-C(O)-C_{1-5}$ alkylu a R^7-C_{1-5} -alkyl(R^8)N, karboxy-mono alebo di- (C_{1-5}) -alkyl-aminoskupiny;

kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanyľu, indanyľu, indenylu; kde kondenzovaný aryl je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyľu, naftylu a heterocyklyľu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyľu, pyrimidinyľu, pyrazinyľu, pyridazinyľu, pyrolyľu, imidazolyľu, pyrazolyľu, tienylu, furyľu, izoxazolyľu a izotiazolyľu, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C_{1-3} alkoxyľu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyľoxyskupiny, naftyloxyskupiny, heterocyklyľoxyskupiny, kde heterocyklyľová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylaminoskupiny, fenyľaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylamino-skupiny, kde heterocyklyľová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di-

(C₁₋₃)alkyl-aminokarbonylu, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅ alkylu, R⁹-C₁₋₅ alkylu, R¹⁰-C₁₋₅alkoxyly, R¹¹-C(O)-C₁₋₅ alkylu a R¹²-C₁₋₅-alkyl(R¹³)N; cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami; C₁₋₆alkoxykarbonyl-C₁₋₆alkyl; alebo R¹ a R² spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh; každý R⁸ a R¹³ je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: vodíka a C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného; a každý R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu; kde X je priamo pripojený na jeden -Y-Z.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar¹ je pyrazol;

X je cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, voliteľne substituovaný oxoskupinou alebo jedným až tromi C₁₋₄-alkylmi, C₁₋₄-alkoxylmi alebo C₁₋₄-alkylamino-skupinami, pričom reťazce sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

fenyl, furanyl, tienyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₂alkylmi, C₁₋₂alkoxylmi, hydroxylmi alebo halogénmi;

Z je fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, imidazolyly a furanyly, heterocyklu vybraného z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylén-sulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, pentametylén-sulfonyly, tetrahydrofuranyly, tetrahydropyranyly, piperazinyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolinosulfoxidu a piperidinylu, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₆-alkylom, C₁₋₆alkoxylom, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkoxykarbonylom, aroylom, morfolinokarbonylom, C₁₋₃acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl-C₁₋₃-alkylom, imidazolyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₃alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný

jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, amino-S(O)_m, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, alebo fenylo-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino-C₁₋₃alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino-C₁₋₆alkylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅-alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, pyridinyl-C₀₋₃alkylom, tetrahydrofuran-yl-C₀₋₃alkylom, alebo aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupiny je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆-alkylom alebo C₁₋₆-alkoxylom;

alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy-C₁₋₃alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₆alkylom, pyridinyl-C₀₋₃alkylom, tetrahydrofuran-yl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅-alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₃acylom, nitril-C₁₋₄alkylom alebo fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl; R¹ je C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a cykloheptanyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analógmi takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S a NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi;

cyklopentenyl a cyklohexenyl voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

R² je C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom;

R³ je fenyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z

pyridinyly, pyrimidinyly, pyridazinyly a pyrazolyly, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, heterocyklu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenylyl-C₁₋₅alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, oxoskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C₁₋₃tioalkylu, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkylu, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, NH₂C(O) alebo mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl-aminokarbonylu, C₁₋₆alkoxykarbonyl C₁₋₆alkylu;

alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo R¹ a R² spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Y je -CH₂-, -O-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂-NH-, NH-CH₂CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-, -CH(OH)-, -CH₂(CH₂CH₃)- alebo väzba;

X je cyklohexenyl voliteľne substituovaný oxoskupinou alebo jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylom alebo C₁₋₄alkylaminoskupinou, pričom reťazec je rozvetvený alebo nerozvetvený;

fenyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₂alkylmi, C₁₋₂alkoxylmi, hydroxylmi alebo halogénom;

Z je fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, imidazolyly a furanyly, heterocyklus vybraný z 2-oxa-5-azabicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylénsulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, pentametylénsulfonyly, tetrahydrofuranyly, tetrahydropyranyly, piperazinyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolinosulfoxidu a piperidinylu, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxylom, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkoxykarbonylom, aroylom, morfolinokarbonylom, C₁₋₃acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl-C₁₋₃alkylom, imidazolyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₃alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-

(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, amino-S(O)_m, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, alebo fenylo-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou; alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami alebo aminokarbonylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný aminokarbonylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m alebo aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom; alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy-C₁₋₃alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₃alkylom, pyridinyl-C₁₋₂alkylom, tetrahydrofuran-yl-C₁₋₂alkylom, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₃acylom, nitril-C₁₋₄alkylom, fenylo, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl; R¹ je C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný; R² je C₁₋₃ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom; R³ je fenyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly a pyrazolyly, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₃tioalkylu, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkylu, aminoskupiny alebo NH₂C(O); C₁₋₃alkoxykarbonyl; alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

Ar¹ je 5-*terc*-butyl-pyrazol-3-yl; kde pyrazolový kruh je substituovaný nezávisle jedným až dvoma R² alebo R³;

X je cyklohexenyl;

fenyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný C₁₋₂alkoxylom alebo hydroxylom;

Z je fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinylu a furanylu, heterocyklus vybraný z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanylu, pentametylén-sulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, tetrahydrofuranylu, piperazinylu, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny a piperidinylu, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃alkylmi, C₁₋₃alkoxylmi, oxoskupinou, hydroxylom alebo NH₂C(O)-;

alebo Z je hydroxy-C₁₋₃alkyl, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo disubstituovaný s pyridinylmetylom, tetrahydrofuranilmetylom, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₃acylom alebo nitril-C₁₋₄alkylom,

alebo Z je nitril-C₁₋₄alkyl;

R³ je fenylová alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu a pyrazolylu, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až dvoma skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₂alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₂alkoxylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₂tioalkylu, C₁₋₂tioalkyl-C₁₋₃alkylu, aminoskupiny alebo NH₂C(O);

C₁₋₃alkoxykarbonyl;

alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde X je pyridinyl.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca Ia, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde pyridinyl je pripojený na Ar¹ cez 3-pyridinylóvu polohu.

Nasledujúce látky sú reprezentatívne látky vzorca Ia podľa tohto vynálezu:

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-yl-metylfenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[3-(4-morfolín-4-yl-metylfenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-yl-metylfurán-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl-metyl)cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(4-morfolín-4-yl)etylfenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-dimethylaminometylfenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(morfolín-4-yl)etylamino)cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3,4-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-metylpiperzín-1-yl-metyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(pyridín-2-yl)etylamino)cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(pyridín-4-yl)etylaminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(pyridín-3-yl-methylaminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3,4-dimetoxyfenyl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)-fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)-imidazol-1-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)imidazol-1-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furán-3-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutylamino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-pyridín-3-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(4-metyl-3-karbamoylfenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(imidazol-2-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-hydroxymorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-2-metoxyetyl-*N*-metylaminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-hydroxymorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl-metyl)-cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tetrahydrofurán-3-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-metoxyetyl)aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(3-kyanopropoxy)-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-yl-metyl-piperidinylnaftalén-1-yl)-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-kyanoetyl)-aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(1-morfolín-4-yl-indanyl-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furán-2-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tiomorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-karboxamidomorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-metyl-3-oxopiperazín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutyl-oxy)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furán-2-yl-metyl)-3-metoxifyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-karbo-nyl)pyrazin-2-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-kyanoetyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2,6-dimetylmorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metoxypyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-4-karbonyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-karbamylfenyl)naftalén-1-yl)-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl)-*N*-(pyridín-3-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl)-*N*-(pyridín-2-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl)-*N*-(tetrahydrofurán-2-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl)-4-metoxypyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-morfolín-4-yl-propyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(*N*-(3-metoxypropyl)-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(*N*-(3-metoxypropyl)-*N*-metylamino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']-bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-benzyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(*N,N*-di-(2-kyanoetyl)-aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-karbamylfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxotetrahydrotio-pyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-(3-kyanopropyl)-1'*H*-[1,4']-bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-me-tyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-metánsulfinylfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-metánsulfonylfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-sulfónamidofenyl)naftalén-1-yl]močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl)karbonylfenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(tetrahydrotio-pyrán-4-yl-amino)pyrazin-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(metylkarbonylami-no)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl)-4-karbonyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-(3-metylsulfanylpropyl)-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-karbonyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-metyl)-pyrazin-2-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-aminopyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-metylpiperidín-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-karbonyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(*N,N*-di-(2-metoxetyl)aminometyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydro-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-metyl)pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylthiopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridín-3-yl-oxy)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridín-3-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metoxypyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-karbamylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-etyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-etyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-cyklopropylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-pyridín-3-yl-amino)pyrimidín-5-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-benzyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridín-6-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(pyridín-3-yl-metyl)-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-karbonyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-amino-4-karbamylfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-pyridín-3-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(hydroxy-pyridín-3-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú nasledujúce látky všeobecného vzorca la:

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-2-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

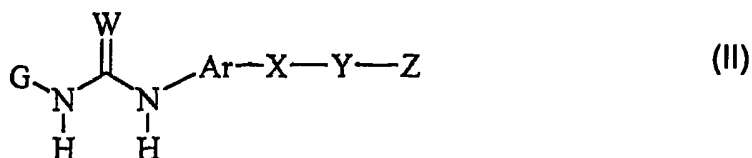
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(pyridín-2-yl)etyl-amino)cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-pyridín-3-yl)metylaminometyl]fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)-fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutylamino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(4-metyl-3-karbamylfenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-hydroxypiperidín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-hydroxymorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl-metyl)-cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tetrahydrofurán-3-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-metoxetyl)aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(3-kyanopropoxy)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-yl-metyl-piperidiny)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-kyanoetyl)aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furán-2-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tiomorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-karboxamidopiperidín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutyloxy)-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-kyanoetyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2,6-dimetylmorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metoxypyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-4-karbonyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl))-*N*-(pyridín-3-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl))-*N*-(tetrahydrofurán-2-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)-4-metoxypyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-morfolín-4-yl-propyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(metylkarbonylamino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-(3-metylsulfanylpropyl)-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyltiopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-karbonyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ešte ďalším generickým aspektom vynálezu sú látky všeobecného vzorca II



kde

G je aromatický C₆₋₁₀karbocyklus alebo a nearomatický C₃₋₁₀karbocyklus nasýtený alebo nenasýtený;

6 až 10 členný heteroaryl, ktorý obsahuje 1 alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

5 až 8 členný monocyklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

alebo

8 až 11 členný bicyklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je fenyl, naftyl, chinoliny, izochinoliny, tetrahedronaftyl, tetrahydrochinoliny, tetrahydroizochinoliny, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indoliny, benzotienyl, dihydrobenzotienyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁴ alebo R⁵;

X je C₅₋₈cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylamino-skupinami;

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]pyridín, piperaziny, pyridaziny alebo pyraziny;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, N alebo S(O)_m a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, fenylom alebo

jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tienyl, pyranyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} -alkylom, C_{1-6} -alkoxylom, hydroxyskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, C_{1-6} alkyl-S(O)_m, CN, CONH₂, COOH alebo fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxylom;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolino-sulfoxidyl, tiomorfolino-sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidonyl, cyklohexanonyl, cyklohexanoly, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfid, tetrametylén-sulfoxidyl alebo tetrametylén-sulfonyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi nitrilmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxylom, hydroxyskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino- C_{1-3} alkylom, CONH₂, fenylamino- C_{1-3} -alkylom alebo C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} -alkylom;

halogén, C_{1-4} alkyl, nitril, aminoskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkoxyl, NH₂C(O), mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di- $(C_{1-6}$ alkyl)aminoskupina, sekundárny alebo terciárny amín, kde amínový dusík je kovalentne viazaný na C_{1-3} -alkyl alebo C_{1-5} alkoxyalkyl, pyridinyl- C_{1-3} alkyl, imidazolyl- C_{1-3} alkyl, tetrahydrofuranyl- C_{1-3} alkyl, nitril- C_{1-3} alkyl, karboxamid- C_{1-3} alkyl, fenyl, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, C_{1-6} alkyl-S(O)_m, alebo fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} -alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou;

C_{1-6} alkyl-S(O)_m a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi C_{1-6} -alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)-aminoskupinou;

každý R¹ je nezávisle C_{1-10} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{3-10} cykloalkanyli, hydroxyskupinou, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrrolom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izo-

tiazolylom; každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₆ alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈ cykloalkanylu, C₅₋₈cykloalkenylu, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo NH₂C(O), mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminoskupiny, mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)amino-karbonylu;

cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina, cyklohexyloxyskupina alebo cykloheptyloxyskupina, každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

fenyloxyskupina alebo benzyloxyskupina, každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloarylovej skupiny, kde jedna až dve kruhové metínové skupiny sú nezávisle nahradené s N;

cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými-alkylmi, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom, každý z uvedených substituentov je substituovaný nula až piatimi halogénmi, C₁₋₆alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom,

cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom a bicykloheptanylom, hydroxyskupinou, nitrilom, C_{1-3} alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, $NH_2C(O)$, mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)amino-karbonylom; C_{3-10} rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými heteroatómami vybranými z O, N a $S(O)_m$;

cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

nitril, halogén;

metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a propoxykarbonyl;

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-4} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

C_{3-6} alkinylový rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo $S(O)_m$ a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidinylom, pyrolylom, jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými s jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou s jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

každý R^2 , R^4 a R^5 je C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, nitril, metoxykarbonyl, C_{1-3} alkyl- $S(O)_m$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, alebo fenylsulfonyl;

C_{1-6} alkoxy, hydroxyskupina, aminoskupina, alebo mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupina, nitril, halogén;

OR^6 ;

nitroskupina; alebo

mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)amino- $S(O)_2$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo H_2NSO_2 ;

každý R^3 je nezávisle fenylyl, naftyl, morfolinylyl, pyridinylyl, pyrimidinylyl, pyrazinylyl, pyridazinylyl, pyrolylyl, pyrolidinylyl, imidazolylyl, pyrazolylyl, tiazolylyl, oxazolylyl, triazolylyl, tetrazolylyl, tienylyl, furylyl, tetrahydrofurylyl, izoxazolylyl, izotiazolylyl, chinolinylyl, izochinolinylyl, indolylyl, benzimidazolylyl, benzofuranylyl, benzoxazolylyl, benzizoxazolylyl, benzpyrazolylyl, benzotiofuranylyl, cinolinylyl, pteridinylyl, ftalazinylyl, naftypyridinylyl, chinoxalinylyl, chinazolinylyl, purinylyl alebo indazolylyl, každý z uvedených je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftyl, heterocyklus alebo heteroaryl, ako je opísané vyššie v tomto odseku, C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylyl, cyklobutanylyl, cyklopentanylyl, cyklohexanylyl, cykloheptanylyl, bicyklopentanylyl, bicyklohexanylyl, bicykloheptanylyl, fenylyl- C_{1-5} alkyl, naftyl- C_{1-5} alkyl, halogén, hydroxyl, oxoskupina, nitril, C_{1-3} alkyloxylyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxylyl, naftyloxylyl, heteroaryl-oxyskupina alebo heterocyklyl-oxyskupina, kde heterocyklická alebo heteroarylová skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupina, fenylaminoskupina, naftylaminoskupina, heteroarylová alebo heterocyklická aminoskupina, kde heteroaryl-heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminokarbonylyl, C_{1-5} alkyl- $C(O)$ - C_{1-4} alkyl, amino- C_{1-5} alkyl, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino- C_{1-5} alkyl, amino- $S(O)_2$, di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino- $S(O)_2$, R^7 - C_{1-5} alkyl, R^8 - C_{1-5} alkoxylyl, R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} alkyl, R^{10} - C_{1-5} alkyl(R^{11})N, karboxy-mono alebo di- $(C_{1-5}$ alkyl)-aminoskupina; kondenzovaný aryl vybraný z benzocyklobutanylylu, indanylylu, indenylylu, dihydronaftilylylu, tetrahydronaftilylylu, benzocykloheptanylylu a benzocykloheptenylylu, alebo kondenzovaný heteroaryl vybraný z cyklopentenopyridinylylu, cyklohexanopyridinylylu, cyklopentanopyrimidinylylu, cyklohexanopyrimidinylylu, cyklopentanopyrazinylylu, cyklohexanopyrazinylylu, cyklopentanopyridazinylylu, cyklohexanopyridazinylylu, cyklopentanochinolinylylu, cyklohexanochinolinylylu, cyklopentanoizochinolinylylu, cyklohexanoizochinolinylylu, cyklopentanoindolylylu, cyklohexanoindolylylu, cyklopentanobenzimidazolylylu, cyklohexanobenzimidazolylylu, cyklopentanobenzoxazolylylu, cyklohexanobenzoxazolylylu, cyklopentanoimidazolylylu, cyklohexanoimidazolylylu, cyklopentanotienylylu a cyklohexanotienylylu; kde kondenzovaný arylový alebo kondenzovaný heteroarylový kruh je nezávisle substituovaný nula až tromi fenylmi, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom,

tietylom, furylom, izoxazolylom, izotiazolylom, C₁₋₆-alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénom, nitrilom, C₁₋₃alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenyloxyskupinou, naftyloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklusoxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonyl, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino-C₁₋₅alkyl, R¹²-C₁₋₅alkyl, R¹³-C₁₋₅alkoxyl, R¹⁴-C(O)-C₁₋₅alkyl alebo R¹⁵-C₁₋₅alkyl(R¹⁶)N;

cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH; cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, každý voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

C₁₋₄alkyl-fenyl-C(O)-C₁₋₄alkyl-, C₁₋₄alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl- alebo C₁₋₄alkyl-fenyl-S(O)_m-C₁₋₄alkyl-;

C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹⁸ alebo C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₅alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O- alebo R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)- alebo R²⁶C(O)-(CH₂)_mN(R²¹)-;

C₂₋₆alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-;

C₂₋₆alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, S(O)_m a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezá-

visle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidynlom, pyrolylom, morfolinylom, piperidynlom, piperazynlom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, jeden alebo viaceré C₁₋₄alkylové skupiny sú voliteľne substituované jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidynlom, piperazynlom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými halogénovými atómami; alebo

aroyl;

R⁶ je C₁₋₄ alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný R²⁶;

každý R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹, R²⁵ a R²⁶ je nezávisle nitril, fenyl, morfolinoskupina, piperidynyl, piperazynyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrazolyl, aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupina voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná;

každý R¹¹ a R¹⁶ je nezávisle vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

R¹⁸ je nezávisle vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou alebo R²⁵;

R²⁰ je nezávisle C₁₋₁₀alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyl, alebo pyridinyl;

R²¹ je nezávisle vodík alebo C₁₋₃alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

každý R²², R²³ a R²⁴ je nezávisle vodík, C₁₋₆alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, tento C₁₋₆alkyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými O, N alebo S, tento C₁₋₆alkyl je tiež nezávisle voliteľne substituovaný mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylom, fenylom, pyridinylom, aminoskupinou alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupinou, pričom každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou; alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria heterocyklický alebo heteroarylový kruh;

m = 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde

G je:

fenyl, naftyl, benzocyklobutanyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, benzocykloheptanyl, benzocykloheptenyl, indanyl, indenyl;

pyridinyl, pyridonyl, chinolinyl, dihydrochinolinyl, tetrahydrochinoyl, izochinolinyl, tetrahydroizochinoyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzooxazolonyl, benzo[1,4]oxazín-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofurán-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, ftalimidyl;

oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetrametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfoxidyl, oxazolinyl, thiazolinyl, imidazolinyl, tetrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, dekahydrochinolinyl, dekahydroizochinolinyl, tiomorfolinyl, thiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxokanyl, heptakanyl, tioxanyl alebo ditianyl;

kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, indolonyl alebo indolinonyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je:

naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolinyl, tetrahydroizochinolinyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými R^4 alebo R^5 skupinami;

X je:

fenyl, furanyl, tienyl, pyrölyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl

Y je:

väzba alebo

C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden z uhlíkových atómov je voliteľne nahradený s O, N alebo S(O)_m a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, fenylom alebo jednou alebo viacerými C₁₋₄-alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyly, furanyl, tienyl, dihydrotiazolyly, dihydrotiazolyly-sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C₁₋₃alkylmi, C₁₋₃alkoxylmi, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, CONH₂ alebo OH;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidinonyl, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfidyl, tetrametylén-sulfoxidyl alebo tetrametylén-sulfonyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C₁₋₃alkylom, C₁₋₃alkoxylom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, CONH₂, alebo OH; nitrilom, C₁₋₆alkyl-S(C)_m, halogénom, hydroxylom, C₁₋₄alkoxylom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₆alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylom alebo NH₂C(O);

každý R¹ je nezávisle C₃₋₆alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₃₋₆cykloalkylmi, fenylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až tromi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₃alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupiny, nitrilu alebo C₁₋₃alkoxylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH; alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C₁₋₄alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

R² je nezávisle halogén, C₁₋₃alkoxyl, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenylsulfonyl alebo nitril;-

R³ je nezávisle fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, pyrolylidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom ako je opísané vyššie v tomto odseku, C₁₋₆alkyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl, bicykloheptanyl, fenyl-C₁₋₅alkyl, naftyl-C₁₋₅alkyl, halogén, oxoskupina, hydroxyskupina, nitril, C₁₋₃alkyloxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupina, naftylloxyskupina, heteroaryloxyskupina alebo heterocyklyl-oxyskupina, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina, fenylaminoskupina, naftylaminoskupina, heteroarylová alebo heterocyklická aminoskupina, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, NH₂C(O) a mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-karbonyl, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R⁷-C₁₋₅alkyl, R⁸-C₁₋₅alkoxyl, R⁹-C(O)-C₁₋₅alkyl, R¹⁰-C₁₋₅alkyl(R¹¹)N, karboxy-mono alebo di-(C₁₋₅)-alkyl aminoskupina;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₄alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹⁸ alebo C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₅alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O-; R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)- alebo R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-;

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-: alebo

C₂₋₄alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, pyrolidinylom, pyrolylom, morfolinylom, piperidinylom,

piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo jedným alebo viacerými C₁₋₄-alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami; a

R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria imidazolyl, piperidinyl, morfolinyl, piperazinyl alebo pyridinylový kruh.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde:

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, pyrazinyl, benzotiofenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl alebo indolinonyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je naftyl;

X je fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₄-alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino)karbonylom, NH₂C(O), C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je väzba alebo

C₁₋₄ nasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden z uhlíkových atómov je voliteľne nahradený s O, N alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou;

Z je fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolylsulfoxid, pyranyl alebo pyrrolidinyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až dvoma C₁₋₂-alkylmi alebo C₁₋₂-alkoxylmi;

tetrahydropyranyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl alebo tetrahydropyrimidonyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až dvoma C₁₋₂-alkylmi alebo C₁₋₂-alkoxylmi; alebo

C₁₋₃alkoxyl;

každý R¹ je nezávisle:

C₃₋₅alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný fenylom substituovaným s nula až tromi halogénmi, C₁₋₃alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupinou, nitrilom alebo C₁₋₃alkoxylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklo-

hexanyl, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; a analóg cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, bicyklopentanylu alebo bicyklohexanylu, kde jedna kruhová metylénová skupina je nahradená s O; a silyl, ktorý obsahuje tri C₁₋₂ nezávislé alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

každý R² je nezávisle bróm, chlór, fluór, metoxyskupina, metylsulfonyl alebo nitril;

každý R³ je nezávisle fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolylidinyl, 2,5-pyrolidín-dionyl, imidazolyl, pyrazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃-alkylmi, ktoré sú voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované, halogénom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, nitrilom a C₁₋₃alkyl-oxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹³ alebo C₁₋₃alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O-, R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)- alebo

R²⁶C(O)-CH₂N(R²¹)-;

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-; alebo

C₂₋₄alkinyl substituovaný pyrolidinylom alebo pyrolylom; a

R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoriť morfolinoskupinu.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde

G je fenyl pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolín, izochinolín, dihydrobenzofuranyl, indanyl, indolín, indolonyl, alebo indolinonyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je 1-naftyl;

X je fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl;

Y je väzba alebo

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, alebo -NH-;
každý R¹ je nezávisle C₃₋₅alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný fenylom;
cyklopropyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a bicyklopentanyl voliteľne substituovaný jednou až tromi metylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxymetylom alebo fenylom; alebo 2-tetrahydrofuranyl substituovaný metylom; alebo trimetyl-silyl;
každý R³ je nezávisle fenyl, morfolinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolylidinyl, 2,5-pyrolidin-dionyl, imidazolyl alebo pyrazolyl, kde ktorýkoľvek z vyššie zmienených substituentov je voliteľne substituovaný C₁₋₂-alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;
C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný dietylaminoskupinou;
OR¹⁸ alebo C₁₋₃alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;
aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;
CH₃C(O)NH-; R²²O-; R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)- alebo R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-;
C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-; alebo
C₂₋₄alkinyl substituovaný pyrolidinylom alebo pyrolylom;
R²³ a R²⁴ sú H alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu; a R²⁶ je morfolinoskupina.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde

G je fenyl, pyridinyl alebo naftyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

X je imidazolyl alebo pyridinyl;

Y je -CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- alebo -NH-;

Z je morfolinoskupina;

každý R¹ je nezávisle *terc*-butyl, *sek*-butyl, *terc*-amyl alebo fenyl;

R² je chlór;

R³ je nezávisle metyl, metoxyskupina, metoxymetyl, hydroxypropyl, acetamid,

morfolinoskupina alebo morfolinokarbonyl.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde X je pyridínyl.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca II, ako je opísané bezprostredne vyššie, a kde pyridínyl je pripojený na Ar cez 3-pyridínylovú polohu.

Nasledujúce látky sú reprezentatívne látky všeobecného vzorca II:

1-(3-kyano-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3-fluór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-chlór-2-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(2-chlór-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3,4-dimetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3-jód-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-*m*-tolyl -močovina

1-(4-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3-chlór-4-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-chlór-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(2,5-dichlór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-naftalén-2-yl-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-fenyl-močovina

1-(3-chlór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-chlór-3-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(2,4,6-trichlór-fenyl)-močovina

1-(2-metyl-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-metyl-2-nitrofenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina

- 1-(2,3-dichlór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2-metoxo-5-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2-chlór-6-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2,4-dichlór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(4-metyl-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2,4-dimetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2,3-dimetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(4-kyano-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-močovina
- 1-bifenyl-4-yl-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2,5-difluór-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina
- 1-(3-chlór-2-metoxo-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2-fluór-3-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(4-benzyloxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(2-fluór-6-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(4-fluór-3-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(2,4,5-trimetyl-fenyl)-močovina
- 1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(4-trifluórmetyl-fenyl)-močovina
- 1-(2-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina
1-(2-fluór-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-
močovina
1-(4-metoxy-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-
močovina
1-(2-fluór-5-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močo-
vina
1-(4-etoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-(2,5-dimetoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močo-
vina
1-(4,5-dimetyl-2-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-
močovina
1-(5-chlór-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močo-
vina
1-(2-izopropyl-6-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-
močovina
1-(2-difluórmetyloxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-mo-
čovina
1-(4-izopropyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-(4-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-(3-etyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-(2-etoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-(4-butoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
etyléster kyseliny 4-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-
benzoovej
1-(4-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močo-
vina
1-(2,6-dibróm-4-izopropyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-
močovina
1-(3-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(4-trifluórmetylsulfanyl-fenyl)-
močovina

dimetylester kyseliny 5-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-izoftalovej

1-(3-cyklopentyloxy-4-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

etylester kyseliny 3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzoovej

1-(5-*terc*-butyl-2-hydroxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(2-hydroxymetyl-4-fenyl-cyklohexyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(2-metylsulfanyl-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(4-pentyloxy-bifenyl-3-yl)-močovina

metylester kyseliny 4-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzoovej

1-(2,5-dietoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

1-benzotiazol-6-yl-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

N-(2,5-dietoxy-4-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]ureido}-fenyl)-benzamid

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-fenoxy-fenyl)-močovina

1-(5-etánsulfonyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

4-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-*N*-fenylbenzamid

1-(2-metyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-izoindol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(2,3-dimetyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

N-butyl-4-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzénsulfónamid

1-[3-(2-metyl-[1,3]dioxolán-2-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

1-(3-metoxo-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

1-(2,4-dimetoxifenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

1-(2-metyl-4-nitrofenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina

1-(2-metoxo-4-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-chlór-2-nitrofenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina

1-(5-chlór-2-metoxo-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3,5-dimetoxo-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(4-trifluórmetoxo-fenyl)-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmetylsulfanyl-fenyl)-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(2-fenoxo-fenyl)-močovina

1-(2-metoxo-5-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-chlór-2,4-dimetoxo-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3,5-bistrifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(2-*terc*-butyl-5-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina

1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(4-metylbifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina

1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-chlór-2,4-dimetoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-izopropyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*sek*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-propyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxymetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-{6-[(3-metoxy-propyl)-metyl-amino]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-imidazol-1-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-{4-[6-(3-metoxy-propylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-morfolín-4-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(6-*terc*-butyl-2-chlór-3-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmetylfenyl)-močovina

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-3-(4-trifluórmetoxyfenyl)močovina

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(morfolín-4-karbonyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Okrem vyššie uvedených reprezentatívnych látok nasledujúce predpokladané látky všeobecného vzorca II môžu byť vyrobené pomocou všeobecných spôsobov opísaných ďalej v tomto dokumente:

1-[4-(6-[[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[4-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-fenyl]-naftalén-1-yl)-močovina

1-[4-(6-[[bis(2-metoxy-etyl)-amino]-metyl]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina

- 1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-{4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-fenyl)-3-(4-[4-(1-oxo-1 λ 4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-fenyl]-naftalén-1-yl)-močovina
- 1-[(4-[[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl]-fenyl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-fenyl)-močovina
- 1-(2-metoxo-5-pentafluóretyl-fenyl)-3-{4-(4-morfolín-4-ylmetyl-piperimidín-1-yl)-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(2-metoxo-5-trifluórmetyl-pyridín-3-yl)-3-{4-[2-(4-oxo-piperidín-1-ylmetyl)pyrimidín-5-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(2-metoxo-5-trimetylsilanyl-fenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-fenyl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-piperidín-1-yl]močovina
- 1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]močovina
- 1-(3-*terc*-butyl-5-metánsulfinyl-fenyl)-3-{4-[6-(1-metyl-piperidín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(3-pyridín-3-yl-propoxy)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]močovina
- 1-(4-metoxo-bifenyl-3-yl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyrán-4-ylmetyl)-imidazol-1-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-{4-[4-(2-pyridín-4-yl-etyl)-piperazín-1-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(pyridín-4-ylmetoxy)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-{4-[2-(1-oxo-1 λ 4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(5-*terc*-butyl-2-hydroxy-fenyl)-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-propyl-fenyl)-3-{4-[4-(pyrolidín-1-karboxyl)-fenyl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(4-tiomorfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[4-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-fenyl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-pyridín-3-yl)-3-[4-[6-(4-oxo-piperidín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-pyridín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-fenoxy-fenyl)-3-[4-(6-(tetrahydro-pyrán-4-yloxy)-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-pyridín-1-yl-fenyl)-3-[4-(4-metoxy-6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-pyrolidín-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-3-kyano-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[2-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyrimidín-5-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-4'-dimetylamino-bifenyl-3-yl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(6-metoxy-3,3-dimetyl-indán-5-yl)-3-[4-[4-(morfolín-4-karbonyl)-fenyl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(6-*terc*-butyl-2-chlór-3-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(6-*terc*-butyl-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-[4-[6-(morfolín-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(7-metoxy-1,4,4-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolín-6-yl)-3-[4-[6-(tetrahydro-pyrán-4-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

- 1-(7-*terc*-butyl-2,4-dimetyl-benzooxazol-5-yl)-3-{4-[6-(morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-[2-metoxy-5-(1-metyl-1-fenyl-etyl)-fenyl]-3-{4-[6-(2-pyridín-4-yl-etyl)-pyridazín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-[2-metoxy-5-(1-metyl-cyklohexyl)-fenyl]-3-{4-[4-(1-metyl-piperidín-4-ylsulfanyl)-fenyl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-[2-metoxy-5-(1-metyl-cyklopropyl)-fenyl]-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[2-metoxy-5-(2-metyl-tetrahydrofurán-2-yl)-fenyl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[2-metoxy-5-(3-(trifluórmetyl-bicyklo[1.1.1]pent-1-yl)-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[3-*terc*-butyl-5-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[3-*terc*-butyl-5-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-fenyl]-3-{4-[6-(1-metyl-piperidín-4-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-[3-*terc*-butyl-5-(3-pyrolidín-1-yl-prop-1-inyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[4-(6-imidazol-1-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(1-fenyl-cyklopropyl)-fenyl]-močovina
- 1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(4-tiomorfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[5-(1-kyano-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[5-(1-hydroxymetyl-cyklopropyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[5-*terc*-butyl-1-(2-dietylamino-etyl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyridín-3-yl]-3-{4-[6-(1-metyl-piperidín-4-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(2-morfolín-4-yl-etoxy)-naftalén-1-yl]-močovina
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-{4-[4-(4-metyl-piperazín-1-karbonyl)-fenyl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(2,5-dioxo-pyrolidín-1-yl)-fenyl]-3-{4-[6-(1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(5-pyridín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etoxy)-fenyl]-3-{4-[6-(2-pyridín-4-yletyl-pyridazín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-morfolín-4-yl-2-oxo-etylamino)-fenyl]-3-{4-[4-(1-metyl-piperidín-4-ylamino)-piperidín-1-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-fenyl]-3-{4-[5-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-pyridín-2-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-[5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propenyl)-fenyl]-3-[4-(6-pyrolidín-1-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[5-*terc*-butyl-3-(2-dietyl-amino-etoxy)-2-metoxy-fenyl]-3-(4-[4-(tetrahydro-pyrán-4-yloxy)-fenyl]-naftalén-1-yl)-močovina

1-[5-*terc*-butyl-3-(2-pyrolidín-1-yl-etyl)-benzofurán-7-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[6-*terc*-butyl-4-(2-dimetyl-amino-etyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl]-3-[4-[6-(tiomorfolín-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-{5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-[2-(1-metyl-piperidín-4-yloxy)-etyl]-fenyl}-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina

2-(4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(5-pyrolidín-1-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenoxy)-*N*-metyl-acetamid

2-[4-*terc*-butyl-2-(3-{4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenoxy]-acetamid

3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-pyrolidín-1-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-akrylamid

3-{3-*terc*-butyl-5-[3-(4-[4-[2-(1-oxo-1*H*-tiazolidín-3-yl)-etyl]-fenyl]-naftalén-1-yl)-ureido]-fenyl}-*N,N*-dimetyl-propiónamid

3-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-benzamid

4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(2-chlór-4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzamid

N-(4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-2-morfolín-4-yl-acetamid

N-[3-*terc*-butyl-5-(3-{5-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino-2-yl)-naftalén-1-yl}-ureido)-fenyl]-2-morfolín-4-yl-acetamid

N-[4-*terc*-butyl-2-(3-{4-[4-(1-metyl-piperidín-4-yloxy)-fenyl]-naftalén-1-yl}-ureido)-fenyl]-acetamid

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú nasledujúce látky všeobecného vzorca II:

1-(2-*terc*-butyl-5-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-chlór-2,4-dimetoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-izopropyl-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*sek*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-propyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxymetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(4-tiomorfolín-4-ylmetyl-fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[4-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-fenyl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-(6-[(3-metoxy-propyl)-metyl-amino]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-imidazol-1-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-[6-(3-metoxy-propylamino)-pyridín-3-yl]naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-morfolín-4-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-2-chlór-3-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-2-chlór-3-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[2-metoxy-5-(1-metyl-cyklopropyl)-fenyl]-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmetyl-fenyl)-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(4-trifluórmetoxy-fenyl)-močovina;

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(4-tiomorfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1-kyano-cyklopropyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(5-pyridín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-morfolín-4-yl-3-oxo-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(morfolín-4-karbonyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

2-[4-*terc*-butyl-2-(3-[4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-ureido)-fenoxy]-acetamid;

3-[4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl]-benzamid;

4-*terc*-butyl-2-[3-[4-(2-chlór-4-morfolín-4-ylmetyl-fenyl)-naftalén-1-yl]ureido]-benzamid;

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú nasledujúce látky všeobecného vzorca II:

1-(2-*terc*-butyl-5-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-izopropyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*sek*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxymetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-{6-[(3-metoxy-propyl)-metyl-amino]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

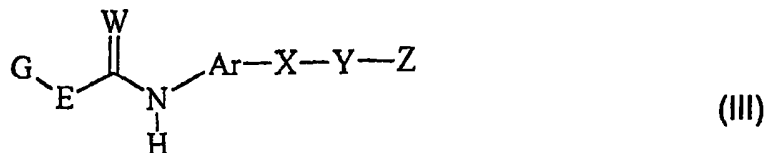
1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(morfolín-4-karbyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido)-fenyl)-acetamid

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ešte ďalším generickým aspektom vynálezu, sú látky všeobecného vzorca III



kde:

E je uhlík alebo heteroatómová skupina vybraná z -O-, -NH- a -S-;

G je aromatický C₆₋₁₀karbocyklus alebo a nearomatický C₃₋₁₀karbocyklus nasýtený alebo nenasýtený;

6 až 14 členný mono-cyklický, bicyklický alebo tricyklický heteroaryl, ktorý obsahuje 1 alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

6 až 8 členný mono-cyklický heterocyklus obsahujúci jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

alebo

8 až 11 členný bicyklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je fenyl, naftyl, chinoliny, izochinoliny, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinoliny, tetrahydroizochinoliny, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indoliny, benzotienyl, dihydrobenzotienyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁴ alebo R⁵;

X je C₅₋₈-cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylamino skupinami, pričom reťazce sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

aryl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]pyridín, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino)karbonylom, NH₂C(O), C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený

uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O, N, alebo $S(O)_m$ a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenyloľm alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je aryl, heteroaryl vybraný z pyridinyľu, piperazinyľu, pyrimidinyľu, pyridazinyľu, pyrazinyľu, imidazolyľu, pyrazolyľu, triazolyľu, tetrazolyľu, furanyľu, tienyľu a pyranyľu heterocykľu vybraného z tetrahydropyrimidonyľu, cykľohexanonyľu, cykľohexanolyľu, 2-oxa- alebo 2-tia-5-aza-bicykľo[2.2.1]heptanyľu, pentametylén-sulfidyľu, pentametylén-sulfoxidyľu, pentametylén-sulfonyľu, tetrametylén-sulfidyľu, tetrametylén-sulfoxidyľu alebo tetrametylén-sulfonyľu, tetrahydropyranyľu, tetrahydrofuranyľu, 1,3-dioxolanyľu, 1,3-dioxanyľu, 1,4-dioxanyľu, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolino-sulfoxidyľu, tiomorfolino-sulfonyľu, piperidinyľu, piperidinonyľu, pyrolidinyľu a dioxolanyľu, pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxyľom, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-6} alkoxykarbonyľom, aroyľom, C_{1-3} acyľom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyľ- C_{1-3} alkylom, imidazolyľ- C_{1-3} alkylom, tetrahydrofuranyľ- C_{1-3} alkylom, nitril- C_{1-3} alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenyľom, kde fenyľový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxyľom, hydroxyľom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, C_{1-3} alkyl- $S(O)_m$, alebo fenyľ- $S(O)_m$, kde fenyľový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxyľom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami alebo amino- C_{1-3} alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino- C_{1-6} alkylom, C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-5} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-5} alkoxyľom, aroyľom, C_{1-3} acyľom, C_{1-3} alkyl- $S(O)_m$ alebo aryl-C-alkyl- $S(O)_m$, pričom každý z uvedených alkyľov a aryľov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxyľom;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi aryľmi, heterocykľom alebo heteroaryľom, ako je opísaný vyššie v tomto odseku, pričom každý je zas voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkoxyľom;

alebo Z je hydroxyľ, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle

mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} acylom, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-6} alkylom rozvetveným alebo nerozvetveným, C_{1-6} alkoxylom, C_{1-3} acylamino-skupinou, nitril- C_{1-4} alkylom, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ a fenylo- $S(O)_m$, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou;

každý R^1 je nezávisle C_{1-10} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo $S(O)_m$ a kde tento C_{1-10} alkyl je voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{3-10} cykloalkylmi, hydroxylom, oxoskupinou, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, pyrrolidinylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, dioxolanylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; pričom každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými z halogénu, C_{1-6} alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C_{3-8} cykloalkanylu, C_{5-8} cykloalkenyly, hydroxyskupiny, nitrilu, C_{1-3} alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo $NH_2C(O)$, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminokarbonylu

alebo R^1 je cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina, cyklohexyloxyskupina, alebo cykloheptyloxyskupina, pričom každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} -alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH;

fenyloxyskupina alebo benzyloxyskupina, každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloarylovej skupiny, kde jedna až dve kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s N;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-3} -alkylmi voliteľne čias-

točne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, $S(O)_m$, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH;

C_{3-10} rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-5} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom, každý z uvedených je substituovaný jedným až piatimi halogénmi, C_{1-6} alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom a bicykloheptanylom, hydroxyskupinou, nitrilom, C_{1-3} alkyloxylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, $NH_2C(O)$, mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)aminokarbonyl; C_{3-10} rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými heteroatómami vybranými z O, N a $S(O)_m$;

cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

oxoskupina, nitril, halogén;

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-4} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované; alebo

C_{3-6} alkynyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo $S(O)_m$ a kde táto alkynylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrolylom, tetrahydropyranylom, jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými halogénovými atómami:

každý R^2 , R^4 a R^5 je C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C_{1-6} acyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený

alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl, $C_{1-3}alkyl-S(O)_m$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo fenyl- $S(O)_m$;

OR⁶, C_{1-6} alkoxy, hydroxyskupina, nitril, nitroskupina, halogén;

alebo amino- $S(O)_m$ -, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo disubstituovaný C_{1-6} alkylom alebo aryl- C_{0-3} alkylom, alebo aminoskupinou, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-6} acylom, $C_{1-6}alkyl-S(O)_m$ alebo aryl- $C_{0-3}alkyl-S(O)_m$ -, každý z uvedených alkylom a arylom v tomto poddseku je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až dvoma C_{1-6} -alkylmi alebo C_{1-6} -alkoxyli;

každý R³ je nezávisle fenyl, naftyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oxazolyl, [1,3,4]-oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, furyl, tetrahydrofuryl, izoxazolyl, izo-tiazolyl, chinoliny, izochinoliny, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, benzpyrazolyl, benzotiofuranyl, cinoliny, pteridinyl, ftalazinyl, naftypyridinyl, chinoxaliny, chinazoliny, puriny alebo indazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom ako je opísané vyššie v tomto odseku, C_{1-6} rozvetveným alebo nerozvetveným alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom, bicykloheptanylom, fenyl- C_{1-5} alkylom, naftyl- C_{1-5} alkylom, halogénom, hydroxylom, oxoskupinou, nitrilom, C_{1-3} alkoxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxykupinou, naftyloxy-skupinou, heteroaryloxykupinou alebo heterocyklyloxykupinou, kde heterocyklická alebo heteroarylová skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}alkyl)amino$ -skupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- $(C_{1-3}alkyl)-aminokarbonyl$ om, $C_{1-5}alkyl-C(O)-C_{1-4}alkyl$ om, amino- $C_{1-5}alkyl$ om, mono- alebo di- $(C_{1-5}alkyl)-aminoskupinou$, mono- alebo di- $(C_{1-3}alkyl)amino-C_{1-5}alkyl$ om, amino- $S(O)_2$, di- $(C_{1-3}alkyl)amino-S(O)_2$, R⁷- $C_{1-5}alkyl$ om, R⁸- $C_{1-5}alkoxy$ lom, R⁹- $C(O)-C_{1-5}alkyl$ om, R¹⁰- C_{1-5}

alkyl(R^{11})N, karboxy-mono alebo di-(C_{1-5} alkyl)-aminoskupinou; kondenzovaný aryl vybraný z benzocyklobutanylu, indanylu, indenylu, dihydronafilylu, tetrahydronafilylu, benzocykloheptanylu a benzocykloheptenylu, alebo kondenzovaný heteroaryl vybraný z cyklopentenopyridinylu, cyklohexanopyridinylu, cyklopentanopyrimidinylu, cyklohexanopyrimidinylu, cyklopentanopyrazinylu, cyklohexanopyrazinylu, cyklopentanopyridazinylu, cyklohexanopyridazinylu, cyklopentanochinolinylu, cyklohexanochinolinylu, cyklopentanoizochinolinylu, cyklohexanoizochinolinylu, cyklopentanoindolylu, cyklohexanoindolylu, cyklopentanobenzimidazolylu, cyklohexanobenzimidazolylu, cyklopentanobenzoxazolylu, cyklohexanobenzoxazolylu, cyklopentanoimidazolylu, cyklohexanoimidazolylu, cyklopentanotienylu a cyklohexanotienylu; kde kondenzovaný aryl alebo kondenzovaný heteroarylový kruh je nezávisle substituovaný nula až tromi fenylnami, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom, izotiazolylom, C_{1-6} -alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénom, nitrilom, C_{1-3} alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenylloxyskupinou, naftylloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklusoxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminokarbonylom, C_{1-4} alkyl- $OC(O)$, C_{1-5} alkyl- $C(O)$ - C_{1-4} alkylom, amino- C_{1-5} alkylom, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)amino- C_{1-5} alkylom, R^{12} - C_{1-5} alkylom, R^{13} - C_{1-5} -alkoxylom, R^{14} - $C(O)$ - C_{1-5} alkylom alebo R^{15} - C_{1-5} alkyl(R^{16})N; cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH; cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, každý voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

C_{1-4} alkyl-fenyl-C(O)- C_{1-4} alkyl-, C_{1-4} alkyl-C(O)- C_{1-4} alkyl alebo C_{1-4} alkyl-fenyl-S(O)_m- C_{1-4} alkyl-;

C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, z ktorých každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR¹⁸ alebo C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C_{1-5} alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$R^{20}C(O)N(R^{21})$ -, $R^{22}O$ - alebo $R^{23}R^{24}NC(O)$ -; $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})$ -, $R^{23}R^{24}NC(O)$ - C_{1-3} alkoxy alebo $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})$ -;

C_{2-6} alkenyl substituovaný $R^{23}R^{24}NC(O)$ -;

C_{2-6} alkinyl rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, S(O)_m a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidynlom, pyrolylom, morfolinoskupinou, piperidynlom, piperazynlom, imidazolylom, fenylom, pyridynlom, tetrazolylom, jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidynlom, piperazynlom, imidazolylom, fenylom, pyridynlom, tetrazolylom alebo mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viaceré halogénovými atómami:

C_{1-6} acyl alebo aroyl;

R^6 je C_{1-4} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný R^{26} ;

každý R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , R^{25} a R^{26} je nezávisle:

nitril, fenyl, morfolinoskupina, piperidynyl, piperazynyl, imidazolyl, pyridynyl, tetrazolyl, aminoskupina alebo mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupina voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

každý R^{11} a R^{16} je nezávisle vodík alebo C_{1-4} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

R^{18} je nezávisle vodík alebo C_{1-4} alkyl voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou alebo R^{25} ;

R^{20} je nezávisle C_{1-10} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyl, alebo

pyridinyl;

R^{21} je nezávisle vodík alebo C_{1-3} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;
každý R^{22} , R^{23} a R^{24} je nezávisle:

vodík, C_{1-6} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, tento C_{1-6} alkyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými O, N alebo S, tento C_{1-6} alkyl je tiež nezávisle voliteľne substituovaný mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminokarbonylom, fenylom, pyridinylom, aminoskupinou alebo mono- alebo di- $(C_{1-4}$ alkyl)aminoskupinou, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou;

alebo R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria heterocyklický alebo heteroarylový kruh;

$m = 0, 1$ alebo 2 ;

W je O alebo S a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané vyššie a kde:

E je $-CH_2-$, $-NH-$ alebo $-O-$;

W je O; a

G je fenyl, naftyl, benzocyklobutanyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, benzocykloheptanyl, benzocykloheptenyl, indanyl, indenyl;

pyridinyl, pyridonyl, chinoliny, dihydrochinoliny, tetrahydrochinoyl, izochinoliny, tetrahydroizochinoyl, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, benzimidazoly, benzotiazoly, benzoxazoly, benzofurany, benzotiofeny, benzpyrazoly, dihydrobenzofurany, dibenzofurany, dihydrobenzotiofeny, benzoaxazolony, benzo[1,4]oxazín-3-onyl, benzodioxoly, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofurán-3-onyl, tetrahydrobenzopyrany, indoly, 2,3-dihydro-1*H*-indoly, indoliny, indolony, indolinony, ftalimidyl, chromoyl;

oxetany, pyrolidiny, tetrahydrofurany, tetrahydrotiofeny, piperidiny, piperaziny, morfolinoskupiny, tetrahydropyrany, dioxany, tetrametylén-sulfony, tetrametylén-sulfoxidyl, oxazoliny, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxaziny, tiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidiny, pyrolino, tetrahydropyrimidiny, dekahydrochinoliny, dekahydroizochinoliny, tiomorfolinoskupina, tiazolidiny, dihydrooxaziny, dihydropyrany, oxokany, heptakany, tioxany alebo ditiany; kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 .

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde:

E je -NH-:

G je fenylyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolinylyl, izochinolinylyl, pyrazinylyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzooxazolonyl, benzofuranylyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranylyl, dihydrobenzotiofenyl, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinylyl, indolonyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl alebo indolinonyl, kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je naftyl, chinolinylyl, izochinolinylyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolinylyl, tetrahydroizochinolinylyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R⁴ alebo R⁵ skupinami;

X je fenylyl, furanylyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino)karbonylom, NH₂C(O), C₁₋₆alkyl-S(O)- alebo halogénom;

Y je väzba alebo

C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden alebo viaceré z C atómov sú voliteľne nahradené s O, N alebo S(O)_m a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom alebo jedným alebo viacerými C₁₋₄-alkylmi, voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómy;

Z je fenylyl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, piperazinyly, pyrimidinyly, pyridazinyly, pyrazinyly, imidazolyl, furanyly, tienyl a pyranyly, heterocyklu vybraného z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, tetrahydropyrimidonyly, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyly, tetrametylén-sulfidyl, tetrametylén-sulfoxidyl, tetrametylén-sulfonyly, tetrahydropyranyly, tetrahydrofuranyly, 1,3-dioxolanonyly, 1,3-dioxanonyly, 1,4-dioxanyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyly, piperidinonyly, dihydrotiazolyl, dihydrotiazolyl-sulfoxidyl, pyrolidinyly a dioxolanyly, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C₁₋₃alkylom, C₁₋₃alkoxylom, aminoskupinou,

mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, CONH₂ alebo OH;

alebo Z je voliteľne substituovaný fenyl, heterocyklus alebo heteroaryl ako je opísané vyššie v tomto odseku, pričom každý je zas voliteľne substituovaný halogénom, C₁₋₃alkylom alebo C₁₋₃alkoxylom;

alebo Z je nitril, nitril-C₁₋₃alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, halogén, hydroxyskupina, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃acylaminoskupina, C₁₋₄alkoxyl, aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-karbonyl, alebo aminoskupina mono alebo di-substituovaná amino-C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom;

každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo S(O)_m, a kde tento C₁₋₆alkyl je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₃₋₆cykloalkylmi, oxoskupinou, fenylom, dioxolanylom, pyrrolidinylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; pričom každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až tromi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₃alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupiny, nitrilu a C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

oxo;

C₃₋₆alkinyl rozvetvený alebo nerozvetvený, pričom uhlíkový reťazec je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo S(O)_m a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrilylom, tetrahydropyranylom, C₁₋₄-alkylom voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným

alebo viacerými halogénovými atómami;

alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-4} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

R^2 je nezávisle:

C_{1-5} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl, C_{1-2} alkyl- $S(O)_m$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo fenyl- $S(O)_m$;

C_{1-3} alkoxy, hydroxyskupina, nitril, nitroskupina, halogén;

alebo amino- $S(O)_m$, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom alebo aryl- C_{0-3} alkylom, alebo aminoskupinou, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-3} acylom, C_{1-4} alkyl- $S(O)_m$ alebo aryl- C_{0-3} alkyl- $S(O)_m$, každý z uvedených alkylov a arylov v tomto podseku je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až dvoma C_{1-3} -alkylmi alebo C_{1-3} -alkoxyli;

R^3 je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, pyrolidinyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol, pyrazolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom ako je opísané vyššie v tomto odseku, C_{1-6} -alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom, bicykloheptanylom, fenyl- C_{1-5} -alkylom, naftyl- C_{1-5} -alkylom, halogénom, oxoskupinou, hydroxylom, nitrilom, C_{1-3} -alkoxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, fenyloxyskupinou, naftyloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklusoxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminokarbonylom, C_{1-5} alkyl- $C(O)$ - C_{1-4} alkylom, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylamino-

C_{1-5} alkyl, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino- $S(O)_2$, R^7 - C_{1-5} alkyl, R^8 - C_{1-5} alkoxylom, R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} alkylom, R^{10} - C_{1-5} alkyl(R^{11})N, karboxy-mono- alebo di- (C_{1-5}) alkyl amino-skupinou;

C_{1-3} alkyl alebo C_{1-4} alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR¹⁸ alebo C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di- (C_{1-5}) -alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$R^{20}C(O)N(R^{21})$ -, $R^{22}O$ -; $R^{23}R^{24}NC(O)$ -; $R^{26}CH_2C(O)N(R^{21})$ -, $R^{23}R^{24}NC(O)$ - C_{1-2} alkoxyl alebo $R^{26}C(O)CH_2N(R^{21})$ -;

C_{2-4} alkenyl substituovaný $R^{23}R^{24}NC(O)$ -; alebo

C_{2-4} alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovým, kde jedna z metylénových skupín je voliteľne nahradená s O, a voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, pyrolidinylom, pyrolylom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

C_{1-3} acyl; a

R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria imidazoly, piperidiny, morfolinoskupinu, piperaziny, alebo pyridinylový kruh.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde:

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinoliny, izochinoliny, pyrazinyl, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl, benzotiofenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzoxazoly, indanyl, indolyl, indoliny, indolonyl alebo indolinonyl, kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je naftyl:

X je fenyl, imidazoly, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperaziny, pyridazinyl alebo pyrazinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} -alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo halogénom;

Y je väzba alebo

C₁₋₄ nasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden alebo viaceré z C atómov je voliteľne nahradený s O, N alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný nitrilom alebo oxoskupinou;

Z je fenylyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolylsulfoxid, pyranyl, pyrrolidinyl, fenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyl, morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl alebo tetrahydropyrimidinyl, z ktorých každý je voliteľne substituovaný jedným až dvoma C₁₋₂alkylmi alebo C₁₋₂-alkoxyli; alebo

Z je hydroxyskupina, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyl, C₁₋₃acylamínoskupina, C₁₋₃alkylsulfonyl, nitril-C₁₋₃alkyl alebo aminoskupina mono alebo di-substituovaná C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃-alkylom;

každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₅alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo S(O)_m. a kde tento C₁₋₅alkyl je voliteľne substituovaný oxoskupinou, dioxolanylom, pyrrolidinylom, furylom alebo fenylom, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₃-alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxylom, nitrilom a C₁₋₃alkoxylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; a analóg cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, bicyklopentanylu alebo bicyklohexanylu, kde jedna kruhová metylénová skupina je nahradená s O;

oxo;

C₂₋₄alkinyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, a voliteľne nezávisle substituované jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrolylom, tetrahydropyranylom, C₁₋₄-alkylom voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými

halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)-aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-2} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

každý R^2 je nezávisle C_{1-4} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C_{1-4} alkoxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, bróm, chlór, fluór, metoxykarbonyl, metyl- $S(O)_m$, etyl- $S(O)_m$, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo fenyl- $S(O)_m$,

alebo R^2 je mono- alebo di- C_{1-3} acylaminoskupina, amino- $S(O)_m$, alebo - $S(O)_m$ -aminoskupina, kde N atóm je mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom alebo fenylom, nitrilom, nitroskupinou alebo aminoskupinou;

každý R^3 je nezávisle fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, 2,5-pyrrolidín-dionyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol, pyrazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-3} alkylmi, ktoré sú voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované, halogénom, oxoskupinou, hydroxylom, nitrilom a C_{1-3} alkoxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným;

C_{1-3} alkyl alebo C_{1-3} alkoxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR^{18} alebo C_{1-3} alkyl voliteľne substituovaný OR^{18} ;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$; $R^{23}R^{24}NC(O)-$; $R^{26}CH_2C(O)N(R^{21})-$, $NH_2C(O)$ metoxyskupina alebo $R^{26}C(O)CH_2N(R^{21})-$;

C_{2-4} alkenyl substituovaný $R^{23}R^{24}NC(O)-$; alebo

C_{2-4} alkinyl substituovaný pyrrolidinylom alebo pyrolylom;

C_{1-3} acyl a

R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde:

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, 2-naftyl, chinoliny, izochinoliny, dihydrobenzofuranyl, indanyl, 5-indolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl, benzoxalolyl, 2,3-dihydrobenzoxazol-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl, indoliny, indolonyl, alebo indolinonyl, kde C je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je 1-naftyl;

X je fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl;

Y je väzba alebo

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂ alebo -NH-;

Z je morfolinoskupina, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, 2-oxa-5-azabicyklo[2.2.1]heptanyl, C₁₋₃alkoxyfenylpiperazinyl, hydroxyskupina, C₁₋₃alkyl, *N,N*-di-C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylaminoskupina, C₁₋₃acylaminoskupina, C₁₋₃alkylsulfonyl alebo nitril-C₁₋₃alkyl;

každý R¹ je nezávisle C₁₋₅alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O alebo N, a kde tento C₁₋₅alkyl je voliteľne substituovaný oxoskupinou, dioxolanylom, pyrrolidiny-lom, furylom alebo fenylom voliteľne substituovaným s C₁₋₃alkoxylom;

cyklopropyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a bicyklopentanyl voliteľne substituovaný jednou až tromi metylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxymetylom alebo fenylom; alebo 2-tetrahydrofuranyl substituovaný metylom; alebo trimetyl-silyl;

propinyl substituovaný hydroxylom alebo tetrahydropyrán-2-yloxyskupinou;

R² je mono- alebo di-C₁₋₃acylaminoskupina, amino-S(O)_m alebo S(O)_m aminoskupina, kde N atóm je mono- alebo di-substituovaný C₁₋₃alkylom alebo fenylom, brómom, chlóróm, fluórom, nitrilom, nitroskupinou, aminoskupinou, metylsulfonylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným alebo fenylsulfonylom;

každý R³ je nezávisle fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, 2,5-pyrrolidín-dionyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol alebo pyrazolyl, pričom každý je

voliteľne substituovaný C₁₋₂-alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný dietylaminoskupinou;

OR¹⁸ alebo C₁₋₃alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

CH₃C(O)NH-, R²²O-, R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)-, NH₂C(O)metoxyskupina alebo R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-,

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-; alebo

C₂₋₄alkinyl substituovaný pyrrolidinylom alebo pyrolylom;

C₁₋₂acyl; a

R²³ a R²⁴ sú H alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu; a

R²⁶ je morfolinoskupina.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde:

G je fenyl, pyridinyl, 5-indolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazín-8-yl, benzoxalolyl, 2,3-dihydrobenzoxazol-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl alebo 2-naftyl, kde C je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

X je imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl alebo pyrazinyl;

Y je väzba, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂, -CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂ alebo -NH-;

Z je morfolín-4-yl, dioxolan-2-yl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl, metoxyfenylpiperazinyl, hydroxyskupina, metyl, N,N-dimetoxyetylaminoskupina, acetylaminoskupina, metylsulfonyl alebo kvanoetyl;

každý R¹ je nezávisle *terc*-butyl, *sek*-butyl; *terc*-amyl-fenyl, tetrahydropyrán-2-yloxypropinyl, hydroxypropinyl, trihalogénmetyl, 2,2-dietylpropionyl alebo cyklohexanyl;

R² je chlór, nitroskupina, aminoskupina, nitril, metylsulfonylaminoskupina, diacetylaminoskupina, fenylsulfonylaminoskupina, N,N-di(metylsulfonyl)aminoskupina, metylsulfonyl alebo trihalogénmetylsulfonyl;

R³ je nezávisle metyl, C₁₋₃alkoxyl, metoxymetyl, hydroxypropyl, dimetylaminoskupina, C₁₋₄alkylaminoskupina, NH₂C(O)metoxyskupina, acetyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, morfolinoskupina alebo morfolinokarbonyl.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je opísané bezprostredne vyššie a kde:

X je pyridinyl,

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú látky všeobecného vzorca III, ako je uvedené bezprostredne vyššie a kde:

pyridinyl je pripojený na Ar cez 3-pyridinylovú polohu.

Nasledujúce látky sú reprezentatívne látky všeobecného vzorca III:

1-(4-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pipidín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-piperidín-1-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-chlór-4-trifluórmetyl-pyridín-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-difluórmetyloxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[2-metoxo-5-(1-metyl-1-fenyl-etyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

3-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-yl-amino)propyl-ester kyseliny (5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-karbámovej;

1-(6-*terc*-butyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-(3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido)-fenyl)-acetamid;

1,3-bis[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,2-dimetyl-[1,3]-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-pyrolidín-1-etoxy)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2,3-dimetyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(2-*p*-tolyloxy-5-trifluórmetyl-fenyl)-močovina;

1-[2-(2-metoxy-fenoxi)-5-trifluórmetyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-naftalén-1-yl-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-metyl-3-[3-(tetrahydro-pyrán-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-[3-(tetrahydro-pyrán-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-hydroxymetyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-metoxy-dibenzofurán-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2,5-di-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[3-(4-bróm-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(1-acetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-oxazol-5-yl-fenyl)-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-fenyl)-močovina;

1-(2-metoxy-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

(4-*terc*-butyl-2-[3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido]-fenyl)-amid kyseliny furán-2-karboxylovej;

1-(2-metoxy-4-fenylamino-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-metoxy-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-hydroxy-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N,N-dietyl-4-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzénsulfónamid;

1-(2,2-difluór-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-fenoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(2,2-dimetyl-propionyl)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

izopropylester kyseliny 2-chlór-5-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzoovej;

1-(4-amino-3,5-dibróm-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolán-4-ylmetyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butoxy-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1-kyano-cyklopropyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2-dietyl-amino)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-pyrolidín-1-yl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-dimetylamino-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-propoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

2-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-*N*-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-acetamid;

1-(2-metoxy-5-fenoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-cyklopentyloxy-fenyl]-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(3-pyridín-3-yl-pyrolidín-1-ylmetyl)pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-[5-cyklohexyl-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[2,4-dimetoxi-5-trifluórmetyl-fenyl]-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-metyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-acetyl-*N*-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid;

1-(6-*terc*-butyl-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[6-*terc*-butyl-4-(2-morfolín-4-yl-etyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-etoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-izopropyloxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-imidazol-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-4-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-metánsulfónamid;

1-(5-*terc*-butyl-3-etylamino-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-yl]-ureido}-fenyl)-bis(metánsulfón)amid;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-metánsulfínyl-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-etánsulfonyl-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-{[bis(2-metoxi-etyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-3-{4-[6-(3-dimetylamino-pyrolidín-1-ylmetyl)pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

N-[1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-pyrolidín-3-yl]-acetamid;

1-(1-acetyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-propiónamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmétánsulfonyl-fenyl)-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-izobutyramid;

2-(4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenoxy)-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-kyano-2-metoxymetoxypyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-kyano-2-hydroxypyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-3-kyano-2-metoxifenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(1,3,3-trimetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-benzénsulfónamid;

(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny etánsulfónovej;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxifenyl)-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-piperidín-1-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(4-morfolín-4-ylmetyl-piperidín-1-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxifenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny 2,2,2-trifluór-etánsulfónovej;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyrazín-2-yl)-metánsulfónamid;

1-[4-(6-{[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(2,6-dimetyl-piperidín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(1-oxo-tetrahydro-tiopyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-{[(2-kyano-etyl)-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[6-(2-metoxymetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[6-[(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-metyl]-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

amid kyseliny 1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperidín-3-karboxylovej;

amid kyseliny 1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperidín-4-karboxylovej;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1*H*-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-{4-[6-(4-acetyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina;

etyléster kyseliny 4-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperazín-1-karboxylovej;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(2-pyridín-3-yl-etyl-amino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furán-3-yl-amino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[(2-kyano-etyl)-pyridín-3-ylmetyl-amino]metyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(2-metyl-sulfanyl-etyl-amino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(2-piperazín-1-yl-etyl-amino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-pyrimidín-2-yl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[4-(3-metoxy-fenyl)-piperazín-1-ylmetyl]pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-[6-(morfolín-4-karbonyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrazín-2-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-yl)-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-*N*-metyl-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-2,2,2-trifluór-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(pyridín-3-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

3-*terc*-butyl-fenyl ester kyseliny [4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-karbámovej

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-metánsulfónamid a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Ešte ďalším uskutočnením vynálezu sú nasledujúce látky všeobecného vzorca III:

1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2,3-dimetyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-{ 5-*terc*-butyl-2-metyl-3-[3-(tetrahydro-pyrán-2-yloxy)-prop-1-iny]-fenyl}-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(2-metoxy-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl-naftalén-1-yl)-močovina;
- 1-[5-(2,2-dimetyl-propionyl)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-3-(3-hydroxy-prop-1-iny)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-prop-1-iny)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-3-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolán-4-ylmetyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butoxy-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-(1-kyano-cyklopropyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-3-(2-dietyl-amino-etyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[1,3]dioxolán-2-yl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-pyrolidín-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-dimetyl-amino-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-propoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-cyklohexyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2,4-dimetoxi-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

N-acetyl-*N*-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid;

1-(6-*terc*-butyl-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-etoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-izopropoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-imidazol-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-3-etyl-amino-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-bis(metánsulfón)amid;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-metánsulfínyl-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-(6-{bis(2-metoxi-etyl)-amino}-metyl)-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-močovina;

N-[1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxifenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-acetamid;

1-(1-acetyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-propiónamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmétánsulfonyl-fenyl)-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-izobutyramid;

2-(4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenoxy)-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-3-kyano-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-benzénsulfónamid;

(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny etánsulfónovej;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-pyridín-3-yl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny 2,2,2-trifluór-etánsulfónovej;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyrazin-2-yl)-metánsulfónamid;

1-[4-(6-{[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina;

- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-piperidín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahydro-tiopyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[(2-kyano-etyl)-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-amino]-metyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-metoxymetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- amid kyseliny 1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperidín-3-karboxylovej;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furán-3-ylamino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[(2-kyano-etyl)-pyridín-3-ylmetyl-amino]-metyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetylmorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[4-(3-metoxy-fenyl)-piperazín-1-ylmetyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(morfolín-4-karboxyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-yl)-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-*N*-metyl-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-2,2,2-trifluór-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

3-*terc*-butyl-fenylester kyseliny [4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-karbámovej;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-metánsulfonamid a

a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Okrem vyššie zmienovaných látok nasledujúce predpokladané látky všeobecného vzorca III môžu byť vyrobené podľa všeobecných spôsobov opísaných ďalej v tomto dokumente:

1-(5-*terc*-butyl-2-metylsulfanyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-chlór-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-amino-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido)-2-oxo-2*H*-pyridín-1-yl)-metánsulfonamid;
amid kyseliny 5-*terc*-butyl-7-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzoxazol-2-karboxylovej
2-(5-*terc*-butyl-7-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzoxazol-2-yl)-acetamid;
5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-benzamid a
ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

Látky podľa tohto vynálezu, ktoré obsahujú jeden alebo viaceré asymetrické uhlíkové atómy sa môžu vyskytovať ako racemáty a racemické zmesi, jednotlivé enantioméry, diastereomérne zmesi a individuálne diastereoméry. Všetky takéto izoméne formy týchto látok sú výslovne včlenené v tomto vynáleze. Všetky stereogenické uhlíky môžu byť v R alebo S konfigurácii, alebo v kombinácii konfigurácií.

Niektoré z látok vzorcov I, Ia, II a III môžu existovať vo viacerých, než v jednej tautoménej forme. Tento vynález zahŕňa všetky takéto tautoméry.

Všetky pojmy používané v tomto dokumente, ak to nie je uvedené inak, treba rozumieť v ich obvyklom význame známom v tomto odbore. Napríklad „C₁₋₄-alkoxyl“ je C₁₋₄alkyl s terminálnym kyslíkom, ako napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, pentoxyskupina a hexoxyskupina. Všetky alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny treba rozumieť ako rozvetvené alebo nerozvetvené, kde je to štruktúrne možné a ak to nie je uvedené inak. Ďalšie špecifickejšie definície sú tieto:

Pojem "aroyl", ako sa používa v tomto dokumente, treba rozumieť ako "benzoyl" alebo "naftoyl".

Pojem "karbocyklus" treba rozumieť vo význame alifatického uhľovodíkoveho radikálu, ktorý obsahuje tri až dvanásť uhlíkových atómov. Karbocykly zahŕňujú uhľovodíkové kruhy, ktoré obsahujú od troch do desať uhlíkových atómov. Tieto karbocykly môžu byť buď aromatické a nearomatické kruhové systémy. Nearomatické kruhové systémy môžu byť mono- alebo poly-nenasýtené. Výhodné karbocykly zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cykloheptanyl, cykloheptenyl,

fenyl, indanyl, indenyl, benzocyklobutanyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, naftyl, dekahydronaftyl, benzocykloheptanyl a benzocykloheptenyl. Niektoré pojmy pre cykloalkyl, ako napríklad cyklobutanyl a cyklobutyl sa používajú navzájom zameniteľne.

Pojem "heterocyklus" označuje stabilný nearomatický 4 až 8 členný (ale výhodne, 5 alebo 6 členný) mono-cyklický alebo nearomatický 8 až 11 členný bicyklický heterocyklový radikál, ktorý môže byť buď nasýtený alebo nenasýtený. Každý heterocyklus pozostáva z uhlíkových atómov a jedného alebo viacerých, výhodne z 1 až 4 heteroatómov vybraných z dusíka, kyslíka a síry. Heterocyklus môže byť pripojený ktorýmkoľvek atómom cyklu, čo vedie k tvorbe stabilnej štruktúry. Ak to nie je uvedené inak, heterocykly zahŕňujú, ale nie sú na ne obmedzené, napríklad oxetanyl, pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, piperidiny, piperaziny, morfoliny, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetrametylénsulfonyl, tetrametylénsulfoxidyl, oxazoliny, tiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidiny, pyrroliny, tetrahydropyrimidiny, dekahydrochinoliny, dekahydroizochinoliny, tiomorfoliny, tiazolidiny, dihydrooxaziny, dihydropyranyl, oxokanyl, heptakanyl, tioxanyl, ditianyl alebo 2-oxa- alebo 2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyl.

Pojem "heteroaryl" treba rozumieť vo význame aromatického 5 až 8 členného mono-cyklického alebo 8 až 11 členného bicyklického kruhu, ktorý obsahuje 1 až 4 heteroatómy, ako napríklad N, O a S. Ak to nie je uvedené inak, takéto heteroaryly zahŕňujú: pyridiny, pyridony, chinoliny, dihydrochinoliny, tetrahydrochiny, izochinoliny, tetrahydroizochiny, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, benzimidazoly, benzotiazoly, benzoxazoly, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzopyrazoly, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzo[1,4]oxazín-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indoliny, indolonyl, indolinonyl, ftalimidyl.

Pojem "heteroatóm" pri používaní v tomto dokumente treba rozumieť vo význame atómov iných ako uhlík, ako napríklad O, N, S a P.

Pojem "aryl" pri používaní v tomto dokumente treba rozumieť ako aromatický karbocyklus alebo heteroaryl, ako je definované v tomto dokumente.

Pojmy, ktoré sú analógmi vyššie uvedených cyklických skupín, ako napríklad aryloxyskupina alebo heteroarylamín, treba rozumieť vo význame arylu,

heteroarylu, heterocyklu, ako je definované vyššie, pripojeného na zodpovedajúcu skupinu.

V tomto dokumente "dusík" a "síra" zahrnujú akúkoľvek oxidovanú formu dusíka a síry a kvarternizovanú formu zásaditého dusíka.

Pojem "halogén", ako sa používa v tomto dokumente, treba rozumieť vo význame brómu, chlóru, fluóru alebo jódu.

Látky podľa tohto vynálezu sú len tie látky, ktoré sú uvažované ako „chemicky stabilné“, čo je zrejmé odborníkom v tejto oblasti. Napríklad, zlúčenina, ktorá by mala nespojenú valenciú, alebo karbanión, nie sú látkami uvažovanými vynálezom.

Tento vynález zahrnuje farmaceuticky prijateľné deriváty látky vzorca I, Ia, II a III. "Farmaceuticky prijateľný derivát" označuje akúkoľvek farmaceuticky prijateľnú soľ alebo ester zlúčeniny podľa tohto vynálezu, alebo akúkoľvek inú zlúčeninu, ktorá po podávaní pacientovi je schopná poskytnúť (priamo alebo nepriamo) zlúčeninu podľa tohto vynálezu, jej farmakologicky aktívny metabolit alebo jej farmakologicky aktívny zvyšok. Farmakologicky aktívny metabolit treba rozumieť vo význame akejkoľvek zlúčeniny podľa tohto vynálezu schopnej metabolizovať sa enzymaticky alebo chemicky. To zahrnuje napríklad hydroxylované alebo oxidované deriváty látok vzorcov I, Ia, II alebo III.

Farmaceuticky prijateľné soli látky podľa tohto vynálezu zahrnujú soli odvodené od farmaceuticky prijateľných anorganických a organických kyselín a zásad.

Príklady vhodných kyselín zahrnujú kyselinu chlorovodíkovú, bromovodíkovú, sírovú, dusičnú, chloristú, fumárovú, maleínovú, fosforečnú, glykolovú, mliečnu, salicylovú, jantárovú, toluén-*p*-sírovú, vínnu, octovú, citrónovú, metánsulfónovú, mravčiu, benzoovú, malónovú, naftalén-2-sírovú a benzénsulfónovú. Iné kyseliny, ako napríklad kyselina šťaveľová, hoci nie sú samotné farmaceuticky prijateľné, môžu byť použité pri príprave solí užitočných ako medziprodukty na získanie látok podľa tohto vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí. Soli odvodené od príslušných zásad zahrnujú soli s alkalickým kovom (napríklad sodík), kovom alkalickej zeminy (napríklad horčík), amóniom a $N-(C_1-C_4\text{alkyl})_4^+$.

Okrem toho látky podľa tohto vynálezu zahŕňujú prekursor látky vzorca I, Ia, II a III. Prekursor zahŕňujú tie látky, ktoré sú po jednoduchej chemickej premene modifikované tak, že tvoria látku podľa tohto vynálezu. Jednoduché chemické premeny zahŕňujú hydrolýzu, oxidáciu a redukciu. Konkrétne, keď sa prekursor podľa tohto vynálezu podáva pacientovi, prekursor môže byť premenený na zlúčeninu podľa tohto vynálezu, čím sa vyvolá požadovaný farmakologický účinok.

Spôsoby použitia

Podľa tohto vynálezu sa poskytujú spôsoby použitia látok vzorcov I, Ia, II a III. Látky podľa tohto vynálezu účinne blokujú tvorbu zápalových cytokínov bunkami. Inhibícia tvorby cytokínov je atraktívnym prostriedkom na prevenciu a liečenie rôznych porúch spojených s prebytkom tvorby cytokínov, napríklad chorôb a patologických stavov zahrňujúcich zápal. Látky podľa tohto vynálezu sú teda užitočné na liečenie takýchto stavov. Tieto stavy zahŕňujú chronické zápalové choroby vrátane, ale bez obmedzenia na ne, osteoartritídy, roztrúsenej sklerózy, Guillain-Barreovho syndrómu, Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, psoriázy, choroby štep verzus hostiteľ, systemického erytematózneho lupusu a od inzulínu závislej diabetes mellitus. Látky podľa tohto vynálezu môžu tiež byť použité na liečenie iných porúch spojených s aktivitou zvýšených hladín prozápalových cytokínov, ako napríklad odozvy na rôzne infekčné činidlá a početné z chorôb autoimunity, ako je napríklad reumatická artritída, syndróm toxického šoku, diabetes a zápalové choroby vnútorností nepatriace ku chorobám uvedeným vyššie, ktoré sú diskutované v časti „Doterajší stav techniky“.

Okrem toho sa očakáva, že látky podľa tohto vynálezu ako inhibítory tvorby cytokínov, blokujú expresiu indukovateľnej cyklooxygenázy (COX-2). Zistilo sa, že COX-2 expresia sa zvyšuje pomocou cytokínov a predpokladá sa, že je izoformná s cyklooxygenázou zodpovednou za zápal (M.K. O'Banion *a spol.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888.) Podľa toho, by sa mohlo očakávať, že vykazujú účinnosť proti tým poruchám, ktoré sa súčasne liečia s COX inhibítormi, ako sú napríklad známe NSAID látky. Tieto poruchy zahŕňujú akútnu a chronickú bolesť, ako aj symptómy zápalu a kardiovaskulárne choroby.

Ako je diskutované v časti „Doterajší stav techniky“, IL-8 hrá úlohu v návale

neutrofilov na miesta zápalu alebo poranenia. Preto v ešte ďalšom aspekte vynálezu, látky podľa tohto vynálezu môžu byť užitočné na liečenie chorôb sprostredkovaných prevládajúco pomocou neutrofilov, ako je napríklad mŕtvica a infarkt myokardu, samotný alebo nasledujúci po trombolytickej terapii, poranenia teplom, syndróm respiračnej nedostatočnosti dospelých (ARDS), mnohonásobné orgánové poranenia sekundárne po úraze, akútna glomerulonefritída, dermatózy s akútnymi zápalovými zložkami, akútna hnisavá meningitída alebo iné poruchy centrálného nervového systému, hemodialýza, leukoferéza, syndrómy spojené s granulocytovou transfúziou a nekrotizujúca enterokolitída.

Pre terapeutické použitie sa látky podľa tohto vynálezu môžu podávať v akejkolvek konvenčnej dávkovej forme akýmkoľvek konvenčným spôsobom. Cesty podávania zahŕňujú, ale bez obmedzenia na ne, podávanie intravenózne, intramuskulárne, subkutánne, intrasynoviálne, pomocou infúzie, sublinguálne, transdermálne, orálne, topikálne alebo pomocou inhalácie. Výhodným spôsobom podávania sú orálny a intravenózne spôsoby.

Látky podľa tohto vynálezu sa môžu podávať samotné alebo v kombinácii s adjuvans, ktoré zvyšujú stabilitu inhibítorov, uľahčujú podávanie farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú v určitých uskutočneniach, poskytujú zvýšenú rozpustnosť alebo dispergovateľnosť, zvyšujú inhibičnú aktivitu, poskytujú doplnkovú terapiu a podobne, vrátane iných aktívnych zložiek. Výhodne takéto kombinácie terapií používajú nižšie dávkovanie konvenčných terapeutík, čím sa zabráni novej toxicite a nepriaznivým vedľajším účinkom vznikajúcim, keď sú tieto činidlá použité ako monoterapie. Látky podľa tohto vynálezu môžu byť fyzikálne spojené s konvenčnými terapeutikami alebo inými adjuvans na jednotné farmaceutické kompozície. Výhodne sa tieto látky môžu potom podávať spolu v jedinej dávkovej forme. V niektorých uskutočneniach takéto farmaceutické kompozície zahŕňujú takéto kombinácie látok obsahujúce najmenej asi 5 % hmotnostných, ale výhodnejšie najmenej asi 20 % hmotnostných, látky vzorca I, Ia, II alebo III alebo ich kombinácií. Optimálne sa hmotnostné percentá látky podľa tohto vynálezu môžu meniť a sú v kompetencii odborníkov v tejto oblasti. Alternatívne sa tieto látky môžu podávať oddelene (buď postupne alebo paralelne). Oddelené dávkovanie umožňuje väčšiu flexibilitu dávkovacieho režimu.

Ako je zmienené vyššie, dávkové formy látok podľa tohto vynálezu zahŕňujú farmaceuticky prijateľné nosiče a adjuvans známe odborníkom v tejto oblasti. Tieto nosiče a adjuvans zahŕňujú napríklad vymieňače iónov, oxid hlinitý, stearan hlinitý, lecitín, sérové proteíny, pufrovacie zložky, vodu, soli alebo elektrolyty a na celulóze založené látky. Výhodné dávkové formy zahŕňujú tablety, kapsuly, kvapaliny, roztoky, suspenzie, emulzie, pastilky, sirupy, rekonštituovateľné prášky, granuly, čapíky a transdermálne náplasti. Spôsoby prípravy takýchto dávkových foriem sú známe (pozri napríklad, H.C. Ansel a N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. vydanie, ed., Lea a Febiger (1990)). Dávkové hladiny a požiadavky sú v odbore dobre preskúmané a môžu byť vybrané odborníkmi v tomto odbore pomocou dostupných spôsobov a techník vhodných pre konkrétneho pacienta. V niektorých uskutočneniach sú dávkové hladiny v rozsahu od asi 1 do 1000 mg/dávku pre 70 kg pacienta. Hoci jedna dávka za deň môže byť dostatočná, môže sa podávať až do 5 dávok za deň. Pre orálne dávky sa môže požadovať do 2000 mg/deň. Odborník pozná, že sa môžu požadovať nižšie alebo vyššie dávky v závislosti od konkrétnych faktorov. Napríklad špecifické dávkové a liečebné režimy budú závisieť od faktorov, ako sú napríklad pacientov všeobecný zdravotný profil, rozsah a priebeh pacientovej poruchy alebo dispozície ku nej, a od posúdenia ošetrojúceho lekára.

Pre úplnejšie pochopenie tohto vynálezu sú zostavené nasledujúce príklady. Tieto príklady sú uvedené pre účely ilustrovania výhodných uskutočnení tohto vynálezu a nie sú zostavené ako obmedzenie rozsahu tohto vynálezu akýmkoľvek spôsobom.

Príklady, ktoré nasledujú sú ilustračné a ako rozpozná odborník v tejto oblasti, konkrétne činidlá alebo podmienky sa môžu modifikovať podľa potreby individuálnych látok. Východiskové materiály používané v schéme uvedenej nižšie sú buď komerčne dostupné alebo sa ľahko pripravujú z komerčne dostupných materiálov odborníkom v tejto oblasti.

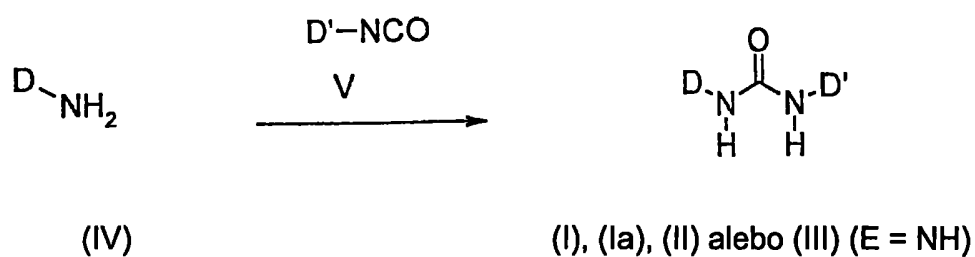
Všeobecné spôsoby syntézy

Látky podľa tohto vynálezu sa môžu pripraviť pomocou spôsobu A, B, alebo C ako je ilustrované na Schéme I, výhodne spôsobu C. Ďalší odkaz v tomto ohľade

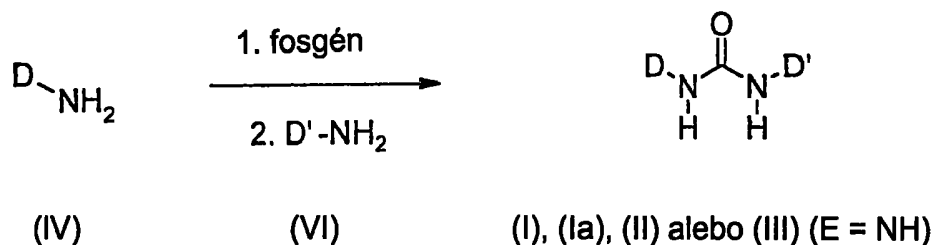
môže byť urobený na PCT prihlášku číslo PCT/US99/29165 US predbežné prihlášky číslo 60/124.148 a 60/165.867. Každá z vyššie zmienených prihlášok je včlenená v tomto dokumente ako odkaz v ich úplnosti.

Schéma I

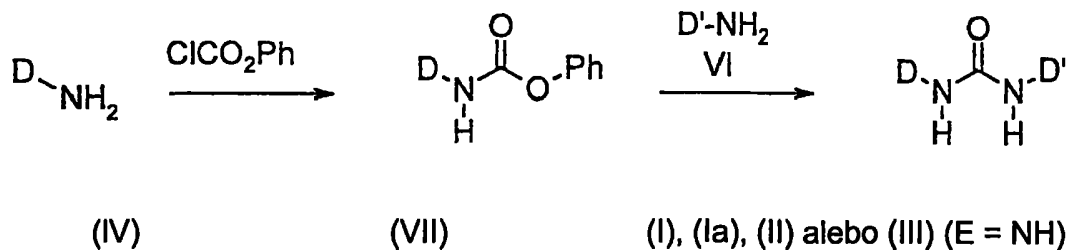
Spôsob A



Spôsob B



Spôsob C



Vo vyššie uvedených spôsoboch $D = Ar^1$ (pre látky vzorca I a Ia) alebo G (pre látky vzorca II alebo III); $D' = Ar^2-X-Y-Z$ (alebo jeho prekurzor) pre látky vzorca I a Ia alebo $Ar-X-Y-Z$ (alebo jeho prekurzor) pre látky vzorca II alebo III.

V Spôsobe A sa zmes amínu vzorca IV a izokyanátu vzorca V rozpustí v neprotickom bezvodom rozpúšťadle, ako napríklad THF, éter, toluén, dioxán alebo etylacetát. Výhodné rozpúšťadlo je THF. Zmes sa premiešava pri teplote medzi 0 a 45 °C, výhodne pri 25 °C počas 2 až 24 hodín, a prchavé látky sa odstraňia. Čistenie zvyšku pomocou rekryštalizácie z príslušného rozpúšťadla, ako napríklad zmes etylacetát/hexány, etylacetát/metanol, THF/petroléter, etanol/voda alebo pomocou silikagélovej chromatografie, použitím napríklad hexánov a etylacetátu ako eluentov, poskytne produkt vzorca I, Ia, II alebo III (E-NH).

V Spôsobe B sa amín vzorca IV rozpustí v halogenovanom rozpúšťadle, ako napríklad dichlórmetán, chloroform alebo dichlóretán. Výhodné rozpúšťadlo je dichlórmetán. Zmes sa zriedi s vodným roztokom alkálie, ako napríklad hydrogenuhlíčan sodný alebo uhličitan draselný, ochladeným v ľadovom kúpeli a pridá sa fosgén. Zmes sa prudko premiešavala počas 5 až 30 minút, pričom 10 minút je výhodných. Organická vrstva sa vysuší s činidlami, ako je napríklad $MgSO_4$ alebo Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstraňia, čím sa poskytne zodpovedajúci izokyanát, $D-N=C=O$. Izokyanát a amín VI sa zmiešajú v neprotickom bezvodom rozpúšťadle, ako napríklad THF, éter, toluén, dioxán, dichlórmetán alebo etylacetát. Výhodné rozpúšťadlo je THF. Zmes sa premiešava pri teplote medzi 0 a 45 °C, výhodne pri 25 °C, počas 2 až 24 hodín, a prchavé látky sa odstraňia. Čistenie zvyšku pomocou rekryštalizácie alebo pomocou silikagélovej chromatografie, ako je uvedené vyššie, poskytne produkt vzorca I, Ia, II alebo III (E = NH).

Požadovaný izokyanát sa môže tiež pripraviť z karboxylovej kyseliny $D-CO_2H$ pomocou reakcie s chlórmyravanom, ako napríklad etyl-chlórmyravanom, v prítomnosti vhodnej zásady, ako je napríklad trietylamín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad THF, pri asi 0 °C. Výsledný zmiešaný anhydrid sa opracuje s vodným roztokom azidu sodného. Zahriatie roztoku výsledného acylazidu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad toluén, približne pri refluxe, spôsobí Curtiusov prešmyk, čím sa poskytne izokyanát $D-N=C=O$ *in situ*.

V Spôsobe C sa amín vzorca IV rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, ako

napríklad halogenovanom rozpúšťadle, ako napríklad dichlórmetán, chloroform alebo dichlóretán. Výhodné rozpúšťadlo je dichlórmetán. Môže sa pridať vhodná zásada, ako je napríklad trietylamín, po čom nasleduje fenylochlórmravnčan. Zmes sa premiešava pri teplote medzi 0 a 85 °C, výhodne pri teplote refluxu, počas 2 až 24 hodín, a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne karbamát VII. Karbamát a amín VI sa zmiešajú v neprotickom bezvodom rozpúšťadle, ako napríklad THF, éter, toluén, dioxán, dichlórmetán alebo etylacetát. Výhodné rozpúšťadlo je THF. Zmes sa premiešava pri teplote medzi 0 až 110 °C, výhodne pri teplote refluxu, počas 2 až 24 hodín, a prchavé látky sa odstránia. Čistenie zvyšku, ako je uvedené vyššie, poskytne produkt vzorca I, Ia, II alebo III (E = NH). Tento spôsob môže tiež byť použitý v obrátenom zmysle, teda môže sa tvoriť karbamát z D'NH₂ a tento karbamát môže reagovať s amínom D-NH₂. Príklad 37 ilustruje syntézu zlúčeniny vzorca III, v ktorej E je -O-, a Príklad 38 ilustruje syntézu zlúčeniny vzorca III, v ktorej E je -CH₂-.

Spôsob, ktorý sa používa na výrobu amínov vzorca IV, bude závisieť od povahy požadovanej skupiny D. Všeobecne môžu byť medziprodukty vzorca IV vyrobené pomocou spôsobov známych odborníkom v tejto oblasti. Niektoré všeobecné spôsoby sú ilustrované na schémach uvedených nižšie. Látky D'-NCO alebo D'-NH₂ v Schéme I môžu byť komerčne dostupné, alebo môžu byť pripravené pomocou spôsobov známych odborníkom v tejto oblasti. Ak D' je prekurzor Ar₂-X-Y-Z alebo Ar-X-Y-Z, požadovaný konečný produkt vzorca I, Ia, II alebo III môže byť konštruovaný pomocou spôsobov známych odborníkom v tejto oblasti. Ilustratívne príklady sú obsahom sekcie Syntetické Príklady uvedenej nižšie.

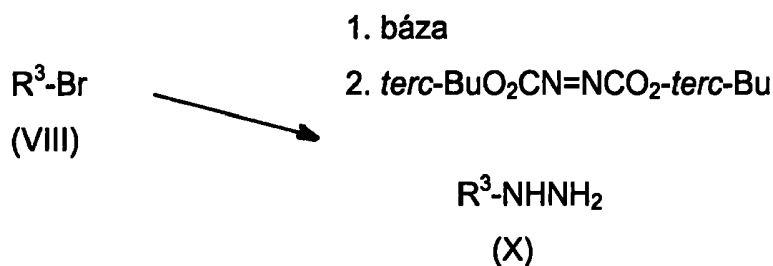
Požadované aminopyrazoly vzorca XV, určené na použitie pri príprave látky vzorca I alebo Ia, môžu byť pripravené tak, ako je opísané v Schéme II. Hydrazín vzorca X, nesúci substituent R³, sa môže pripraviť pomocou spôsobu D alebo E. V Spôsobe D sa arylbromid vzorca VIII rozpustí v neprotickom inertnom rozpúšťadle, ako napríklad THF, 1,4-dioxán alebo dietyléter, a ochladí sa na nízku teplotu pod inertnou atmosférou. Výhodná teplota pre roztok je 77 °C. Silná zásada sa rozpustí v neprotickom inertnom rozpúšťadle, ako napríklad hexány, THF alebo éter, pridá sa po kvapkách, pričom sa udržiava reakčná teplota pod 0 °C a výhodne pod -60 °C. Výhodné zásady sú alkyl-lítiové činidlá a najvýhodnejšie je *sek*-butyl-lítium.

Po pridaní zásady sa reakčná zmes premiešava počas doby medzi tridsať a deväťdesiat minút, alebo kým sa všetok východiskový arylbromid nespotrebuje. Pridá sa prebytok dialkyl-azodikarboxylátu, pričom sa udržiava reakčná teplota pod 0 °C a výhodne pod -60 °C. Výhodný dialkyl-azodikarboxylát je di-*terc*-1-butyl-azodikarboxylát. Reakčná zmes sa premiešava pri nízkych teplotách a zahrieva sa na laboratórnu teplotu po 0,5 až 2 hodinách. Reakcia sa zastaví pridaním vody a produkt sa extrahuje do neprotického rozpúšťadla, ako napríklad etylacetát, dietyléter alebo chloroform. Organické vrstvy sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO₄ alebo Na₂SO₄, a prchavé látky sa odstránia. Zvyšok sa rozpustí v protických rozpúšťadlách, ako je napríklad metanol alebo izopropanol, ochladených výhodne na 0 až 5 °C a opracuje sa s kyselinou. Výhodnými kyselinami sú kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová a trifluóroctová. Najvýhodnejšou je kyselina chlorovodíková v plynnej forme. Po pridaní prebytku kyseliny sa zmes zahrieva pri teplote refluxu rozpúšťadla, kým sa všetok východiskový materiál nespotrebuje.

Po ochladení sa produkt aryl-hydrazínová soľ vzorca X odfiltruje a vysuší.

Schéma II

Spôsob D



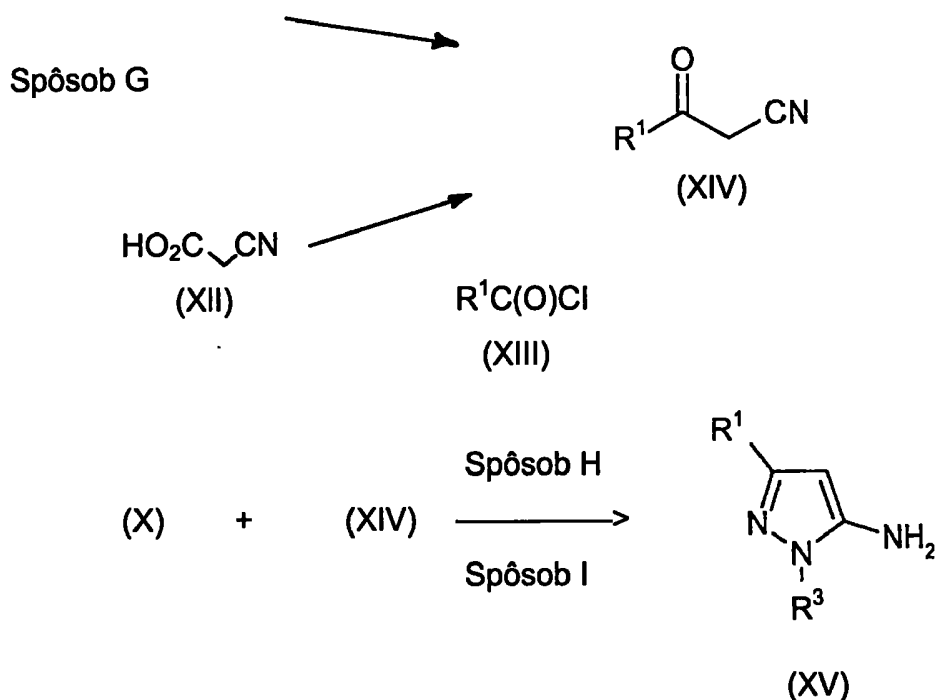
Spôsob E



Spôsob F



Schéma II - pokračovanie



V Spôsobe E sa arylamín nesúci R^3 (IX) rozpustí v koncentrovanom vodnom roztoku kyseliny, napríklad chlorovodíkovej, bromovodíkovej alebo sírovej, ochladenom na teplotu ľadového kúpeľa. Najvýhodnejšou kyselinou je kyselina chlorovodíková s koncentráciami medzi 3 až 8 mol/l s najvýhodnejšou koncentráciou 6 mol/l. Po kvapkách sa pridá nitrozačné činidlo vo vode, pričom sa udržiava nízka teplota. Výhodná teplota je 0 až 5 °C. Výhodné činidlo je dusitan sodný. Reakčná zmes sa premiešava po dobu medzi 0 až 90 minút a pridá sa redukčné činidlo, pričom sa udržiava nízka teplota. Výhodná teplota je 0 až 5 °C.

Redukčné činidlá zahŕňujú zinok, železo, jodid samária a chlorid cínatý. Najvýhodnejšie činidlo je chlorid cínatý rozpustený vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej s koncentráciou 3 až 8 mol/l, pričom najvýhodnejšou koncentráciou je 6 mol/l. Reakčná zmes sa premiešava po dobu medzi 0,5 až 3 hodinami a reakcia sa zastaví s alkáliou na pH medzi 12 až 14. Alkalické činidlá zahŕňujú hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lítny a hydroxid vápenatý. Najvýhodnejšie alkalické činidlo je hydroxid draselný. Vodný roztok sa extrahuje s neprotickým organickým rozpúšťadlom, ako je napríklad dietyléter, chloroform, etylacetát a dichlórmetán. Organické vrstvy sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 a Na_2SO_4 ,

a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne aryl-hydrazín (X), ktorý sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia.

β -ketonitril nesúci R^1 (XIV) sa môže pripraviť pomocou spôsobu F alebo G. V Spôsobe F sa hydrid kovu, ako napríklad hydrid sodný, hydrid draselný alebo hydrid lítny, suspenduje v bezvodom inertnom neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad dietyléter, THF a dioxán, pri teplotách medzi 35 a 85 °C. Najvýhodnejší hydrid kovu je hydrid sodný a najvýhodnejšie rozpúšťadlo je THF pri teplote 75 °C. Alkylester, výhodne metyl ester (XI), a acetonitril sa rozpustia v bezvodom inertnom neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad dietyléter, THF alebo dioxán a pridá sa po kvapkách do suspenzie hydridu kovu. Výhodné rozpúšťadlo je THF. Zmes sa udržuje pri zvýšených teplotách 3 až 24 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a zriedi s neprotickým rozpúšťadlom a vodným roztokom kyseliny. Organická vrstva sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa činidlami, ako sú napríklad $MgSO_4$ a Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne β -ketonitril (XIV), ktorý sa mohol použiť bez ďalšieho čistenia.

Alternatívne sa podľa spôsobu G roztok silnej zásady, ako napríklad alkyl-lítiové činidlo a amid kovu, ako napríklad *n*-butyl-lítium, sek-butyl-lítium, metyl-lítium a lítium-diizopropylamid, v bezvodom inertnom neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad dietyléter, THF a dioxán, ochladí pod 0 °C. Výhodnou zásadou je *n*-butyl-lítium, výhodné rozpúšťadlo je THF a výhodná teplota je -77 °C. Po kvapkách sa pridá roztok kyseliny kyanooctovej (XII) v bezvodom inertnom neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad dietyléter, THF a dioxán, a najvýhodnejšie THF, pričom sa udržuje reakčná teplota pod 0 °C a výhodne pri -77 °C. Reakčná zmes sa premiešava 10 až 45 minút, pričom sa zahrieva na 0 °C. Roztok dianiónu kyseliny kyanooctovej sa ochladí na teploty pod -25 °C a výhodne na -77 °C. Pridá sa alkyl-chlorid kyseliny (XIII) rozpustený v bezvodom inertnom neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad dietyléter, THF a dioxán, a najvýhodnejšie THF. Reakčná zmes sa zahrieva na 0 °C 10 až 30 minút a reakcia sa zastaví s vodným roztokom kyseliny. Produkt sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, ako napríklad chloroform, etylacetát, éter a dichlórmetán. Spojené organické extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad $MgSO_4$ a Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne β -ketonitril (XIV), ktorý sa mohol použiť bez ďalšieho čistenia.

Požadovaný aminopyrazol (XV) sa môže potom pripraviť pomocou spôsobu H alebo I. V Spôsobe H sa aryl hydrazín X a β -ketonitril XIV zmiešajú v organickom rozpúšťadle, ako napríklad toluén, etanol, izo-propanol alebo *tert*-butanol. Výhodné rozpúšťadlo je etanol. Pridá sa kyselina, ako napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina *p*-toluénsulfónová alebo kyselina sírová. Výhodná kyselina je koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Zmes sa zahrieva na teploty medzi 50 a 100 °C, výhodne na 80 °C, počas 10 až 24 hodín a ochladí sa na laboratórnu teplotu. Zmes sa zriedi s neprotickým organickým rozpúšťadlom, ako sú napríklad etylacetát, éter, chloroform a dichlórmetán, a premyje sa vodným roztokom alkálie, ako napríklad hydrogenuhličitan sodný a uhličitan draselný. Organická vrstva sa vysuší s činidlami, ako sú napríklad $MgSO_4$ a Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne zvyšok, ktorý sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie použitím hexánov a etylacetátu ako eluentov. Frakcie bohaté na produkt sa odoberú a prchavé látky sa odstránia, čím vznikne požadovaný aminopyrazol (XV).

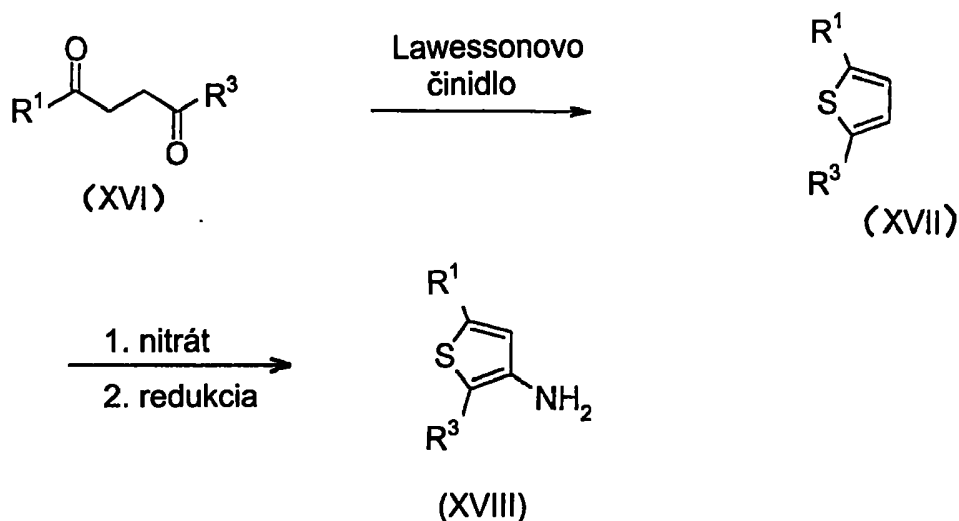
Alternatívne sa použitím spôsobu I, aryl hydrazín X a β -ketonitril XIV zmiešajú v organickom rozpúšťadle, ako sú napríklad toluén, etanol, izopropanol alebo *tert*-butanol. Výhodné rozpúšťadlo je toluén. Zmes sa zahrieva pri teplotách refluxu počas 3 až 24 hodín s azeotropickým odstránením vody a spracuje sa, ako je opísané vyššie, čím sa poskytne aminopyrazol XV.

Syntéza iných požadovaných aminoheterocyklov, ktoré sa môžu používať pri príprave látky vzorca I alebo Ia, môže byť uskutočnená pomocou spôsobov známych v odbore a opísaných v literatúre. Príklady, ktoré nasledujú v Schémach III až XV sú ilustračné a, ako je zrejmé odborníkovi v tejto oblasti, konkrétne činidlá alebo podmienky sa môžu modifikovať podľa potreby individuálnych látok. Medziprodukty používané v schémach uvedených nižšie sú buď komerčne dostupné alebo sa ľahko pripravujú z komerčne dostupných materiálov odborníkom v tejto oblasti.

Všeobecná syntéza požadovaných aminotiofénov je ilustrovaná v Schéme III, Spôsob J.

Schéma III

Spôsob J



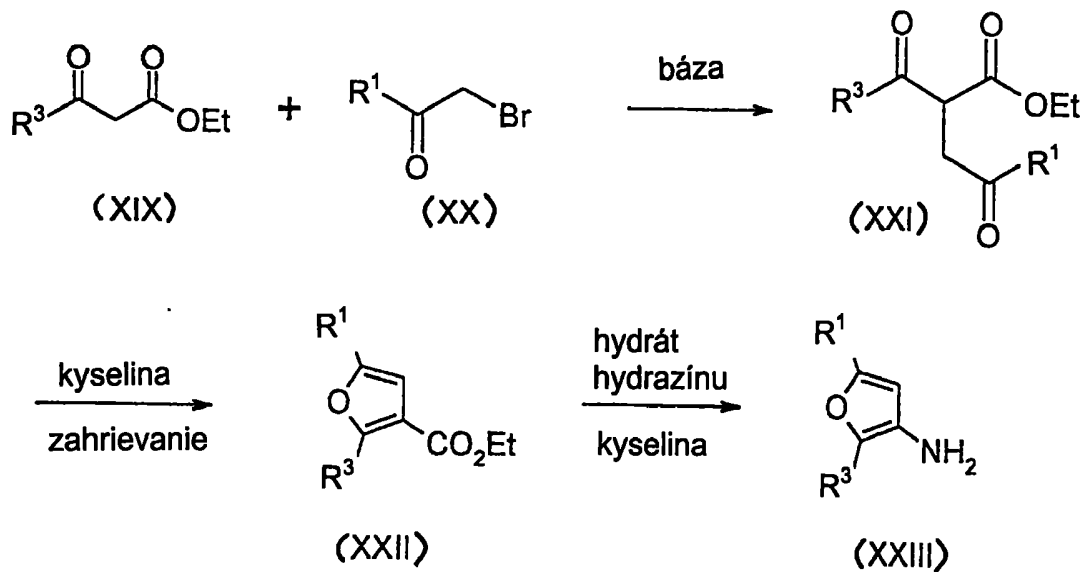
Zmes 1-aryl-5-alkyl-but\u00e1n-1,4-di\u00f3nu (XVI) a sulfata\u010dn\u00e9ho \u010dinidla, ako napríklad Lawessonovo \u010dinidlo alebo sulfid fosfore\u010dn\u00fd, v\u00fdhodne Lawessonovo \u010dinidlo, sa rozpust\u00ed v neprotickom bezvodom rozp\u00fa\u0161\u00e1dle, ako s\u00fa napríklad tolu\u00e9n, THF a diox\u00e1n. V\u00fdhodn\u00e9 rozp\u00fa\u0161\u00e1dlo je tolu\u00e9n. Zmes sa zahrieva pri zvy\u0161en\u00fdch teplot\u00e1ch a v\u00fdhodne pri teplote refluxu rozp\u00fa\u0161\u00e1dla po\u010das 1 a\u017e 10 hod\u00edn. Prchav\u00e9 l\u00e1tky sa odstr\u00e1nia a zvyšok sa \u010dist\u00ed pomocou silikag\u00e9lovej chromatografie pou\u017eit\u00edm hex\u00e1nov a etylacet\u00e1tu ako eluenta. Frakcie bohat\u00e9 na produkt sa odober\u00fa, a prchav\u00e9 l\u00e1tky sa odstr\u00e1nia, \u010dim sa poskytne substituovan\u00fd tiof\u00e9n XVII.

Zmes substituovan\u00e9ho tiof\u00e9nu XVII sa rozpust\u00ed v rozp\u00fa\u0161\u00e1dle, ako je napríklad anhydrid kyseliny octovej alebo kyselina octov\u00e1. V\u00fdhodn\u00e9 rozp\u00fa\u0161\u00e1dlo je anhydrid kyseliny octovej. Zmes sa ochlad\u00ed na 0 a\u017e -30 \u00b0C a v\u00fdhodne na -10 \u00b0C. Prid\u00e1 sa roztok koncentrovanej kyseliny dusi\u010dnej v rozp\u00fa\u0161\u00e1dle, ako je napríklad anhydrid kyseliny octovej alebo kyselina octov\u00e1, pri\u010dom v\u00fdhodn\u00e9 rozp\u00fa\u0161\u00e1dlo je anhydrid kyseliny octovej, za chladenia na 0 a\u017e -30 \u00b0C a v\u00fdhodne na -10 \u00b0C. Zmes sa premie\u0161ava 10 a\u017e 120 min\u00fat, vyleje sa na l\u00e1d a extrahuje sa s neprotickým rozp\u00fa\u0161\u00e1dlom, ako s\u00fa napríklad dietyl\u00e9ter, chloroform, etylacet\u00e1t alebo dichl\u00f3rme-t\u00e1n. Organick\u00e9 extrakty sa premyj\u00fa s vodn\u00fdm roztokom alk\u00e1lie, vysu\u0161ia sa s \u010dinid-lami, ako s\u00fa napríklad MgSO₄ a Na₂SO₄, a prchav\u00e9 l\u00e1tky sa odstr\u00e1nia. Zvyšok sa

čistí pomocou silikagélovej chromatografie použitím hexánov a etylacetátu ako eluentov. Frakcie bohaté na produkt sa odoberú, a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne 2-aryl-5-alkyl-3-nitrotiofén. 2-aryl-5-alkyl-3-nitrotiofén sa redukuje pomocou kovov, ako sú napríklad železo, cín a zinok, alebo katalytickou hydrogenáciou. Výhodnými redukčnými podmienkami sú železo v kyseline octovej pri teplotách medzi 50 až 110 °C a výhodne pri 100 °C počas 5 až 30 minút. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes zriedi vodou, neutralizuje sa alkáliou, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan draselný alebo hydrogenuhličitan sodný, a extrahuje sa neprotickým rozpúšťadlom, ako je napríklad dietyléter, etylacetát alebo dichlórmetán. Organické extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 a Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia, čím sa poskytne požadovaný aminotiofén XVIII.

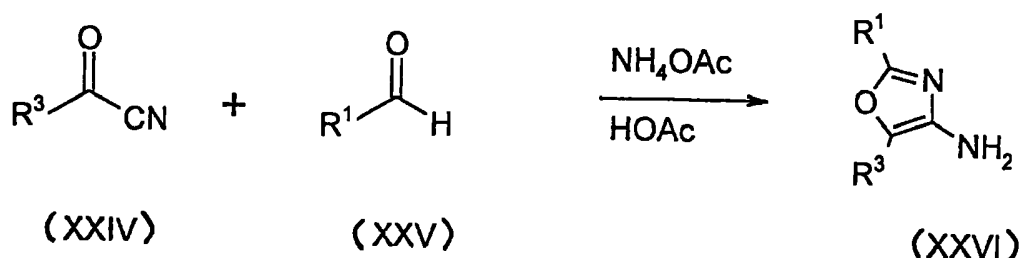
Schéma IV ukazuje všeobecnú schému pre požadované aminofurány, ako je opísané v Stevenson a spol. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 2525). Etyl-aroylacetát (XIX) sa rozpustí v neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad éter alebo THF, a opracuje sa so silnou zásadou, ako napríklad sodík, etoxid sodný alebo hydrid sodný, a anión reaguje s brómmetyl-alkylketónom (XX) pri nízkych teplotách, ako napríklad 0 °C. Po premiešavaní reakčnej zmesi, kým nezostane žiaden východiskový materiál, sa zmes vyleje do studenej vody a extrahuje sa s neprotickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 alebo Na_2SO_4 . Diketo-ester (XXI) sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou destilácie alebo silikagélovej chromatografie. Diketo-ester v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, sa zahrieva v prítomnosti minerálnej kyseliny, ako napríklad kyseliny sírovej alebo chlorovodíkovej, počas 5 až 10 hodín a extrahuje sa s neprotickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 alebo Na_2SO_4 . Furán-ester (XXII) sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou destilácie alebo silikagélovej chromatografie. Furán-ester v aprotickom rozpúšťadle, ako napríklad etanol, sa opracuje s hydrazín-hydrátom a zmes sa zahrieva počas 2 až 5 dní. Hydrazid sa izoluje, ako je uvedené vyššie, a opracuje sa s horúcou kyselinou mravčou a výsledný furán-amín (XXIII) sa čistí pomocou destilácie alebo silikagélovej chromatografie.

Schéma IV



Syntéza substituovaných 4-aminooxazolov sa môže dosiahnuť analogicky, ako je postup opísaný v Lakhan a spol. (*J Het. Chem*, 1988, 25, 1413) a je ilustrovaná na Schéme V. Zmes aroyl-kyanidu (XXIV), aldehydu (XXV) a bezvodého octanu amónneho v kyseline octovej sa zahrieva na 100 až 110 °C počas 3 až 6 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a reakcia sa zastaví s vodou. Extrakcia pomocou neprotického rozpúšťadla poskytne produkt XXVI, ktorý sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

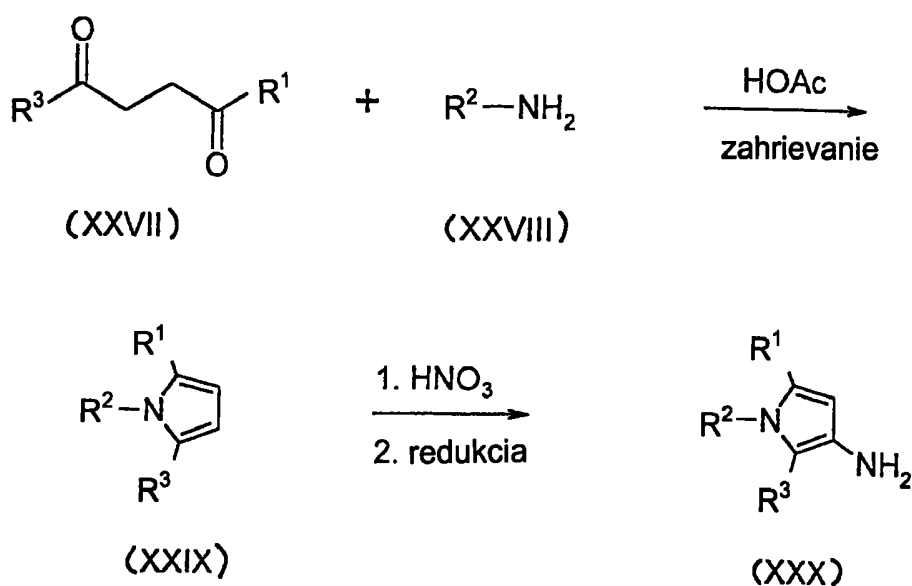
Schéma V



Syntéza substituovaných 3-aminopyrolov (XXX) môže byť dosiahnutá spôsobom analogickým ako uvádza Aiello a spol, *J Chem. Soc. Perkins Trans. 1*,

1981,1. Tento spôsob je uvedený na Schéme VI. Zmes aryldioxoalkánu (XXVII) a amínu (XXVIII) v kyseline octovej sa zahrieva na 100 až 110 °C počas 3 až 6 hodín a spracuje sa obvyklým spôsobom. Produkt (XXIX) v kyseline octovej sa opracuje nitračným činidlom, ako napríklad kyselinou dusičnou a dusičnanom draselným v koncentrovanej kyseline sírovej. Zmes sa vyleje do studenej vody a extrahuje sa s neprotickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 a Na_2SO_4 . Odstránenie prchavých látok poskytne nitro-pyrol, ktorý sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie. Nitro-pyrol sa redukuje na amín so železom v kyseline octovej alebo pomocou katalytickej hydrogenácie použitím paládia na aktívnom uhlí. Aminopyrol (XXX) sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

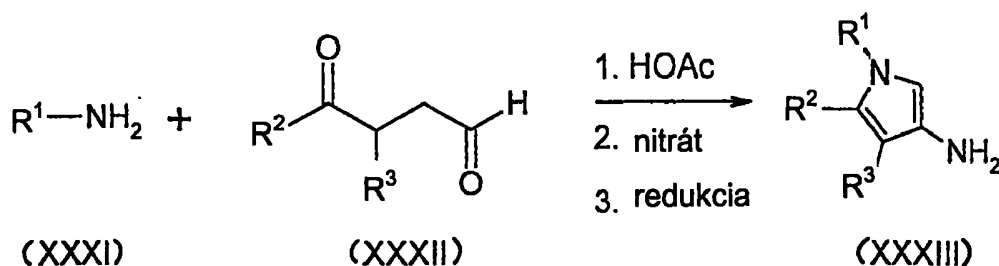
Schéma VI



Analogickým spôsobom sa zmes amínu XXXI a 3-aryl-2,5-dioxoalkánu (XXXII) v kyseline octovej zahrieva medzi 80 až 110 °C počas 2 až 24 hodín. Reakčná zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa s organickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 alebo Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia. Výsledný pyrol sa opracuje nitračným činidlom a následne sa

redukuje na XXXIII, ako je opísané vyššie. Produkt sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie. Tento proces je ilustrovaný na Schéme VII.

Schéma VII



Substituované 5-aminotiazoly (XXXVII) sa môžu pripraviť spôsobom analogickým ako uvádza Gerwald a spol., *J Prakt. Chem.* 1973, 315, 539. Ako je ilustrované na Schéme VIII, do zmesi aminokyanidu XXXIV, aldehydu XXXV a síry v bezvodom rozpúšťadle, ako napríklad etanol a metanol, sa pridá po kvapkách zásada, ako napríklad trietylamin. Zmes sa zahrieva na 50 °C počas 1 až 3 hodín. Zmes sa ochladí a prebytok síry sa odstráni. Kyselina octová sa pridá na neutralizáciu zmesi a oddelí sa tuhá látka. Imín XXXVI sa opracuje s kyselinou, ako je napríklad kyselina chlorovodíková a toluénsulfónová, vo vode a organickom rozpúšťadle. Keď je východiskový materiál spotrebovaný, reakčná zmes sa spracuje a produkt XXXVII sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

Schéma VIII

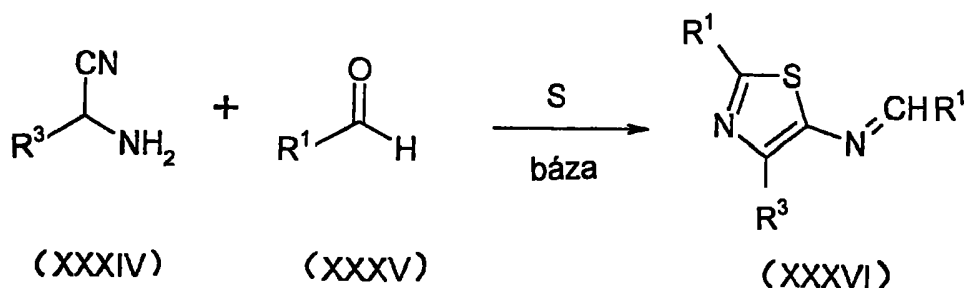
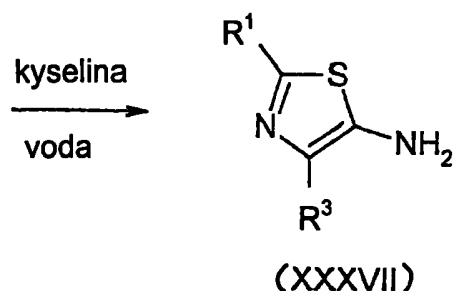
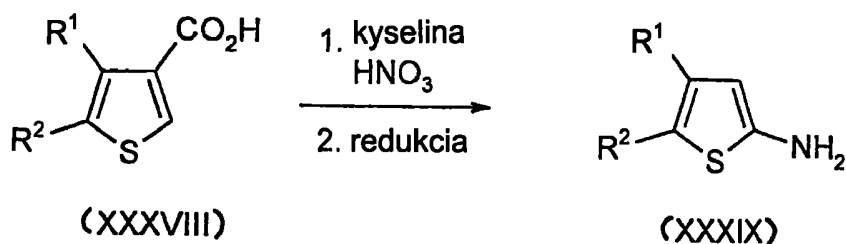


Schéma VIII - pokračovanie



Syntéza substituovaných 2-aminotiofénov (XXXIX) analogická ako postup opísaný v Gewald a spol. (*J Prakt. Chem.*; 1973, 315, 539) je ilustrovaná na Schéme IX. Zmes disubstituovanej tiofén-3-karboxylovej kyseliny (XXXVIII) v aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad kyselina octová, pri teplote 0 až 50 °C sa opracuje nitračným činidlom, ako napríklad kyselinou dusičnou alebo dusičnanom draselným v koncentrovanej kyseline sírovej. Po tom, ako sa východiskový materiál spotrebuje, sa reakčná zmes vyleje na ľad a produkt sa extrahuje s neprotickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad $MgSO_4$ a Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia. Nitrotiofén sa redukuje na amín so železom v kyseline octovej alebo pomocou katalytickej hydrogenácie použitím paládia na aktívnom uhlí. Amino-tiofén sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

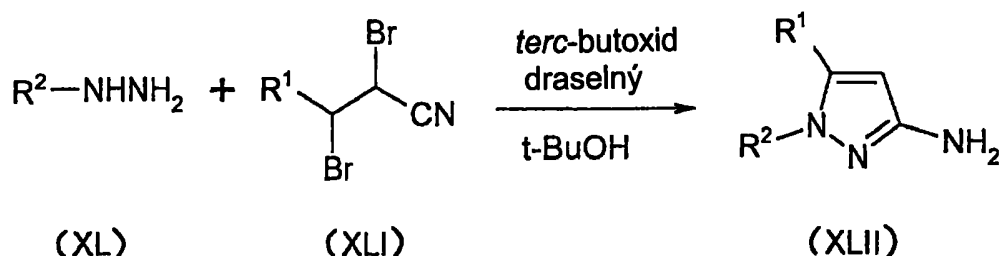
Schéma IX



1,5-Disubstituované-3-aminopyrazoly (XLII) sa môžu pripraviť tak, ako je uvedené na Schéme X, spôsobom analogickým ako je postup opísaný v Ege a spol. (*J. Het. Chem.*, 1982, 19, 1267). Do bezvodého *tert*-butanolu sa pridá draslík a zmes sa ochladí na 5 °C. Pridá sa hydrazín XL, po čom nasleduje kyanodibrom-

alkán XLI. Zmes sa zahrieva pri teplotách refluxu počas 3 až 10 hodín. Zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu a vyleje sa do ľadovej vody. Produkt sa extrahuje s organickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO_4 alebo Na_2SO_4 , a prchavé látky sa odstránia. Produkt XLII sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

Schéma X



Syntéza 2-amino-3,5-disubstituovaných tiofénov uvedená na Schéme XI, sa robí spôsobom analogickým ako je uvedené v Knoll a spol, *J. Prakt. Chem*, 1985, 327, 463. Zmes substituovaného *N*-(3-aminotioakryloyl)-formamidínu (XLIII) a substituovaného bromidu (XLIV) v aprotickom rozpúšťadle, ako napríklad metanol alebo etanol, sa zahrieva, výhodne pri teplote refluxu, počas 5 až 30 minút a ochladí sa pod laboratórnu teplotu. Produktový tiofénimín sa odfiltruje a vysuší. Tiofén-imín XLV sa konvertuje na tiofén-amín (XLVI) pomocou opracovania s vodným roztokom kyseliny.

Schéma XI

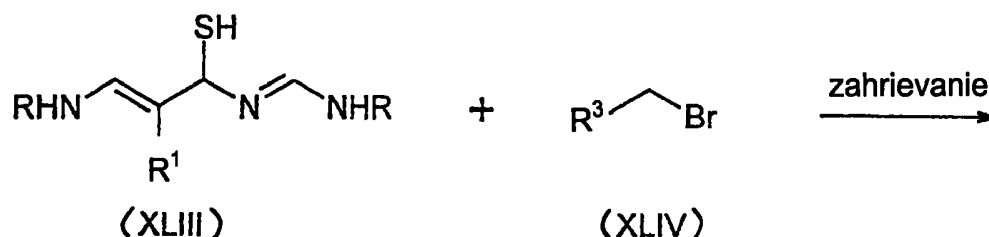
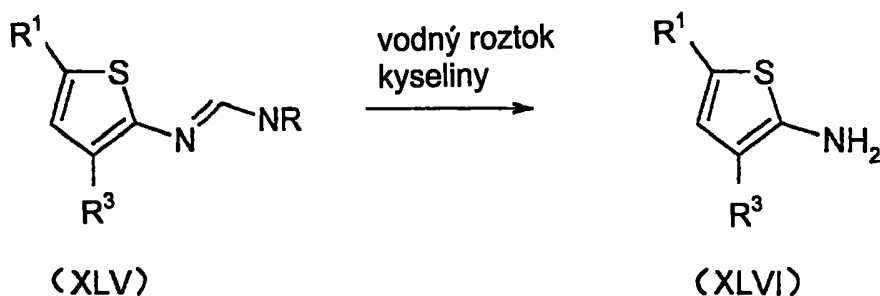
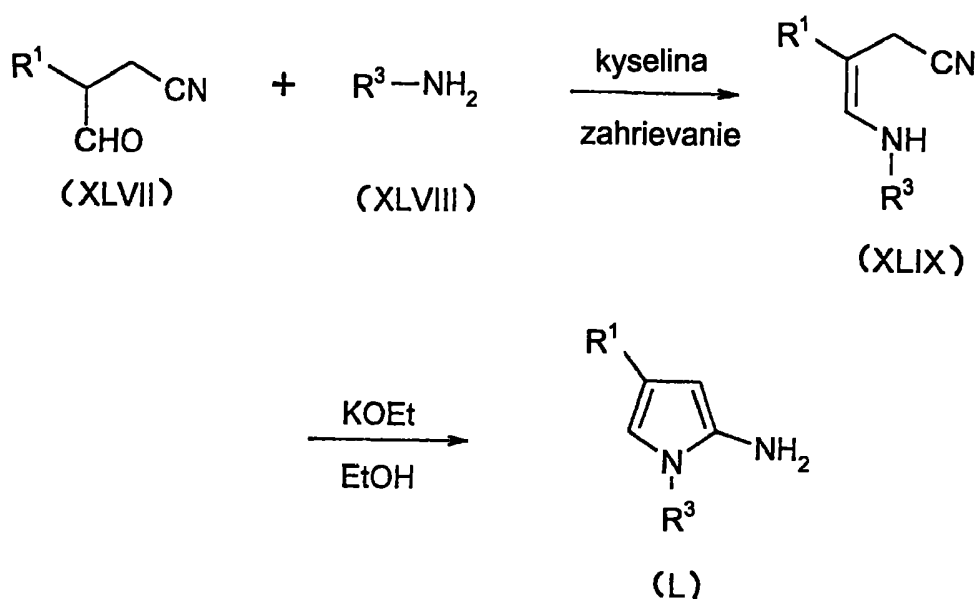


Schéma XI - pokračovanie



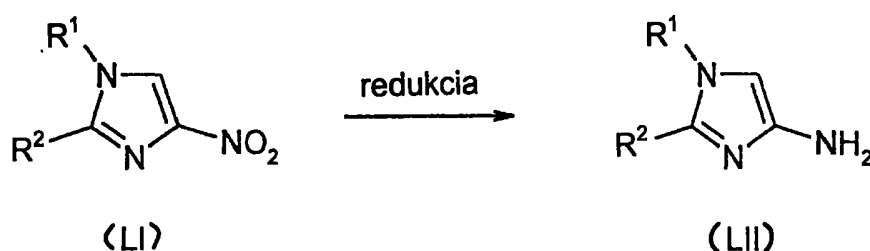
Syntéza 1,4-disubstituovaných-2-aminopyrolov I sa môže uskutočniť spôsobom analogickým ako je uvedené v Brodrick a spol. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 4 975, 1910) a ako je ilustrované na Schéme XII. Draselná soľ formylnitrilu XLVII vo vode sa opracuje s aminorom XLVIII a kyselinou octovou a zmes sa zahrieva na 50 až 90 °C počas 5 až 30 minút. Aminonitril XLIX sa oddelí pomocou filtrácie po ochladiení a potom sa premiešava pri laboratórnej teplote so zásadou, ako je napríklad etanolický etoxid draselný, počas 2 až 5 hodín, a prchavé látky sa odstránia. Zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa s organickým rozpúšťadlom. Spojené extrakty sa vysušia s činidlami, ako sú napríklad MgSO₄ a Na₂SO₄, a prchavé látky sa odstránia. Produkt I sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou rekryštalizácie alebo silikagélovej chromatografie.

Schéma XII



Príprava 1,2-disubstituovaných-4-aminoimidazolov (LII) pomocou redukcie zodpovedajúcej nitro-zlúčeniny I, napríklad so železom v kyseline octovej alebo katalytickou hydrogenáciou, sa môže uskutočniť tak, ako je opísané v Al-Shaar a spol. (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1992, 2779) a ilustrované na Schéme XIII.

Schéma XIII



2,4-Disubstituované 5-aminoxazoly (LVII) sa môžu pripraviť spôsobom analogickým, ako je postup opísaný v Poupaert a spol. (*Synthesis*, 1972, 622) a ilustrované na Schéme XIV. Do studenej zmesi 2-aminonitrilu LIV a zásady, ako je napríklad trietylamín v neprotickom rozpúšťadle, ako napríklad THF, benzén, toluén alebo éter, sa pridá chlorid kyseliny LVIII. Výhodná teplota je 0 °C. Zmes sa premiešava počas 12 až 24 hodín a premyje sa vodou. Prchavé látky sa odstránia a produkt LV sa opracuje s etylmerkaptánom a suchým chlorovodíkom v suchom dichlórmetáne počas 5 až 30 minút. Tuhý 5-imino-1,3-oxazol, hydrochlorid, (LVI) sa oddelí pomocou filtrácie, rozpustí v suchom pyridíne a roztok sa nasýti so sulfánom počas 4 hodín pri 0 °C. Zmes sa zriedi s organickým rozpúšťadlom a premyje sa vodou a vysuší. Odstránenie prchavých látok poskytne 5-amino-1,3-oxazolový produkt (LVII), ktorý sa môže preniesť ďalej bez ďalšieho čistenia alebo sa čistí pomocou silikagélovej chromatografie.

Schéma XIV

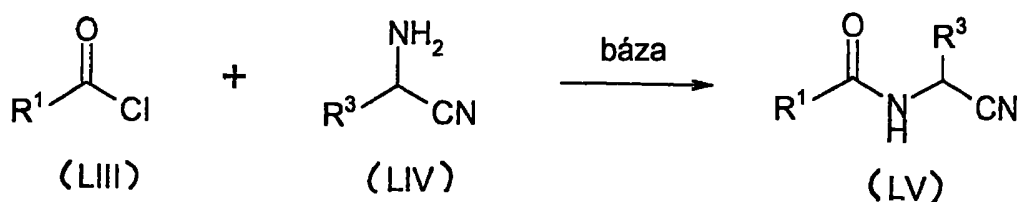
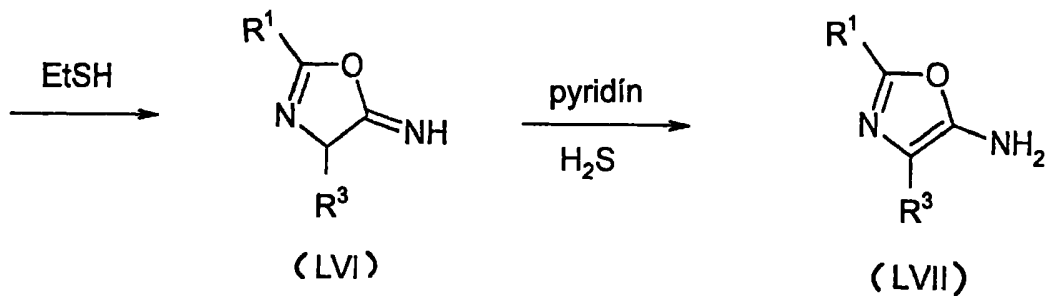
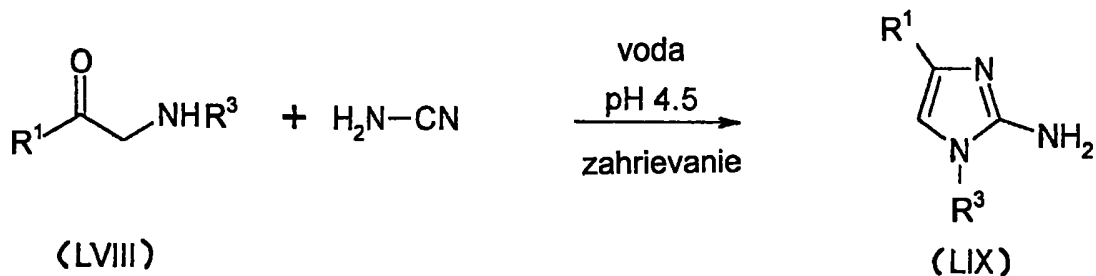


Schéma XIV - pokračovanie



Syntéza 1,4-disubstituovaných-2-aminopyrazolov sa môže uskutočniť ako je ilustrované na Schéme XV a opísané v Lancini a spol, *J Het. Chem*, 1966, 3, 152. Do zmesi substituovaného aminoketónu (LVIII) a kyanamidu vo vode a kyseline octovej sa pridá vodný roztok hydroxidu sodného, kým sa nedosiahne pH 4,5. Zmes sa zahrieva na 50 až 90 °C počas 1 až 5 hodín, ochladí sa a alkalizuje s hydroxidom amónnym. Produkt LIX sa oddelí pomocou filtrácie a vysuší sa.

Schéma XV

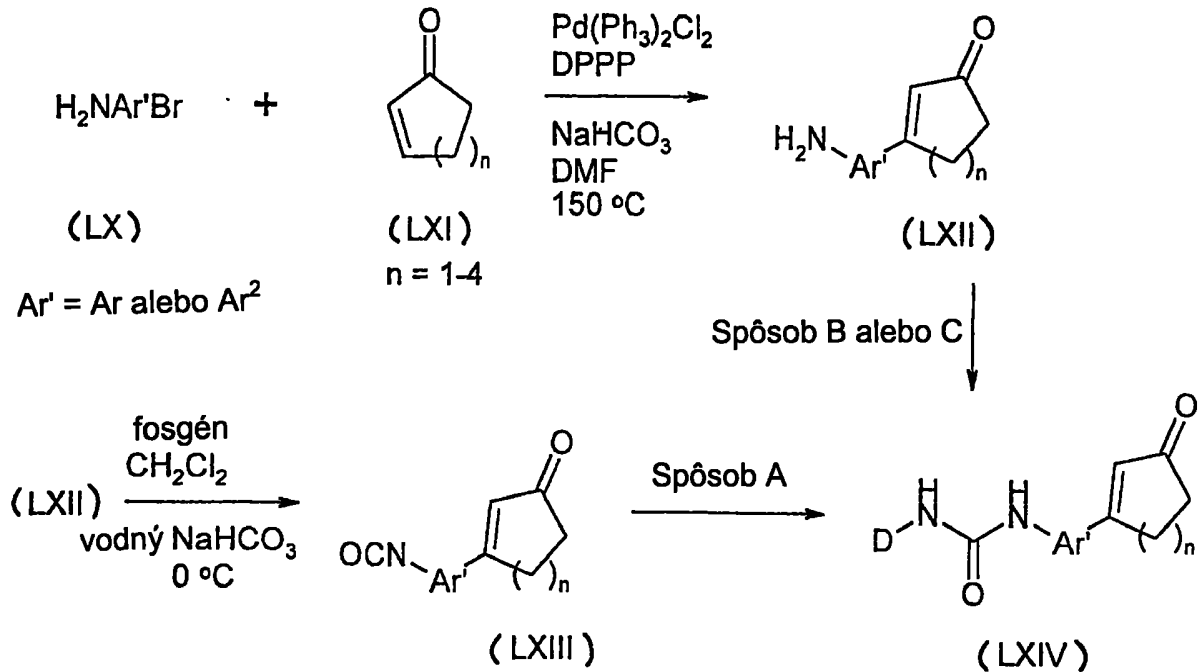


Arylamínový a heteroarylamínový medziprodukt IV (G-NH₂) pre syntézu látok vzorcov II a III sú buď komerčne dostupné alebo sa ľahko pripravujú pomocou spôsobov známych odborníkom v tejto oblasti. Napríklad sa môžu získať požadované arylamíny a heteroarylamíny pomocou nitrácie a redukcie substituovaného arylového alebo heteroarylového kruhu, ako je ilustrované v syntéze viacerých 5-členných heterocyklických amínov (Ar¹-NH₂) vo vyššie uvedených schémach. Alternatívne sa môže konvertovať substituovaný arylester na arylamín, ako je ilustrované pre substituovaný furán na Schéme IV uvedenej vyššie a ako syntetický Príklad 17 uvedený nižšie. Viaceré ďalšie syntézy G-NH₂ a Ar¹-NH₂ sú uvedené v sekcii Syntetické príklady.

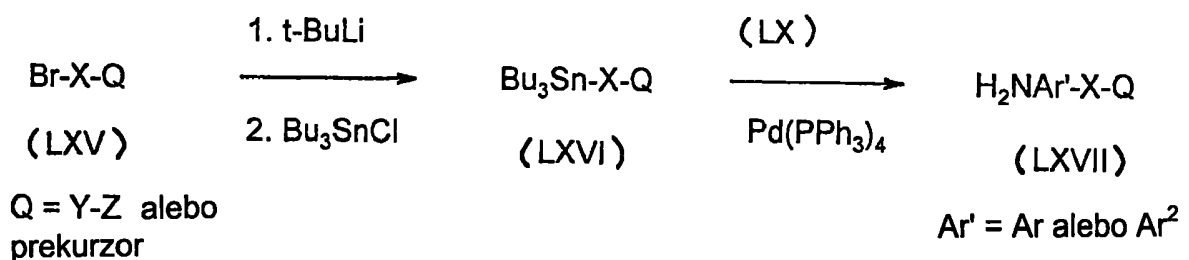
Spôsoby, ktorými sa medziprodukty V a VI (Schéma I, D' = Ar-X-Y-Z alebo Ar²-X-Y-Z) môžu pripraviť, sú opísané nižšie.

Schéma XVI

Spôsob K



Spôsob L



V Spôsobe K (Schéma XVI), brómarylamin LX, ktorý môže byť komerčne dostupný alebo sa ľahko pripraví odborníkom v tejto oblasti, reaguje s cykloalkenónom LXI v prítomnosti katalyzátora prechodného kovu, napríklad paládnatý katalyzátor, ako napríklad chlorid bis(trifenylfosfín)paládnatý, v prítomnosti bis(trifenylfosfínového) chelatačného činidla, ako napríklad 1,2-bis(difenyfosfino)etán (DPPE), 1,1'-bis(difenyfosfino)ferocén (DPPF) a 1,3-bis(difenyfosfino)propán (DPPP), vý-

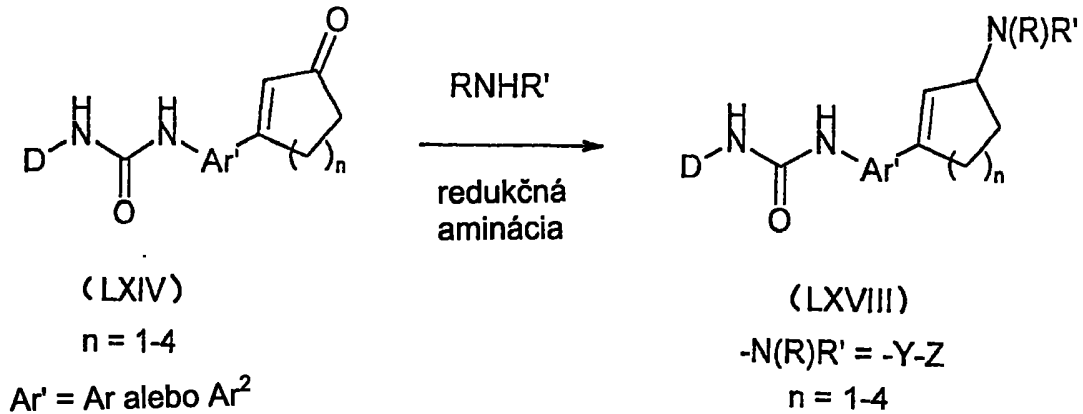
hodne DPPP, a zásady, výhodne hydrogenuhličitan sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne DMF pri teplote asi 150 °C, čím sa poskytne LXII. LXII sa môže potom používať (ako VI) v Spôsobe B (Schéma I), alebo konvertovať na izokyanát LXIII pomocou reakcie s fosgénom alebo fosgénovým ekvivalentom v prítomnosti zásady, ako je napríklad hydrogenuhličitan sodný vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, pri teplote asi 0 °C, a používa sa (ako V) v Spôsobe A. Výsledný produkt LXIV sa môže modifikovať ďalej pomocou spôsobov známych odborníkom v tejto oblasti, čím sa získajú požadované látky vzorca I, ako je opísané v syntetických príkladoch uvedených nižšie.

V Spôsobe L reaguje bromid LXV so silnou zásadou, ako napríklad *tert*-butyl-lítium vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad THF, s chloridom tributyl-cínu pri teplote asi -50 °C až -100 °C, výhodne asi -78 °C, čím sa poskytne LXVI. LXVI potom reaguje s LX vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad THF alebo 1,4-dioxán, v prítomnosti katalyzátora prechodného kovu, výhodne tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0), pri teplote asi 50 °C až 150 °C, výhodne asi 100 °C a v uzavretej banke, čím sa poskytne LXVII. LXVII sa môže potom používať (ako VI) v Spôsobe B alebo C (Schéma I), alebo sa konvertuje na zodpovedajúci izokyanát, ako je opísané v Spôsobe K, a používa sa (ako V) v Spôsobe A.

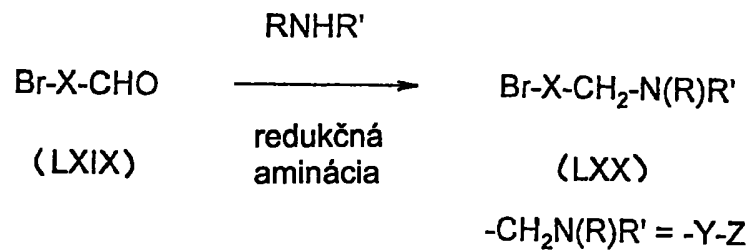
Spôsoby, pomocou ktorých sa Y a Z môžu pripojiť na X sú ilustrované na Schéme XVII. Ako je ilustrované Spôsobom M, ak sa požaduje produkt, v ktorom Y zahŕňa amino-dusík viazaný na X, látka X, ktorá obsahuje ketón môže reagovať s Y-Z, ktorý obsahuje terminálny primárny alebo sekundárny amín za redukčných aminačných podmienok. Napríklad, ketón LXIV sa spojí s primárnym alebo sekundárnym amínom, vo vhodnom rozpúšťadle, ako napríklad THF. Pridá sa kyselina, ako napríklad kyselina octová, po čom nasleduje vhodné redukčné činidlo, výhodne kyanobórhydrid sodný alebo (triacetoxy)bórhydrid sodný, čím sa poskytne požadovaný produkt LXVIII.

Spôsob N ilustruje postup získania metylénovej skupiny pre Y a primárny alebo sekundárny amín pre Z. Skupina X nesúca aldehyd a halogén, výhodne bróm (LXIX), môže reagovať s primárnym alebo sekundárnym amínom za redukčných aminačných podmienok, ako je opísané v Spôsobe M, čím sa poskytne LXX. Tento medziprodukt sa môže potom používať, ako je opísané v Spôsobe L.

Schéma XVII



Spôsob N



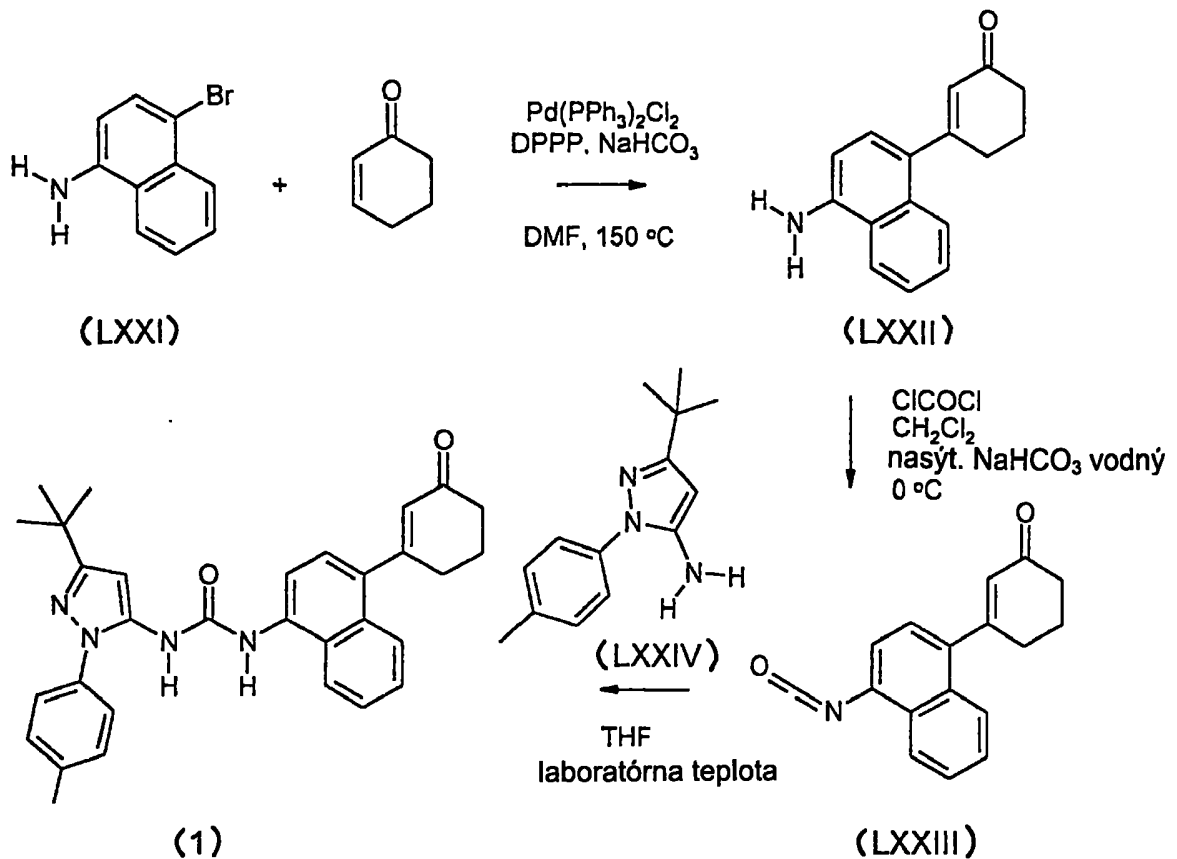
Ako v prípadoch opísaných vyššie, syntéza ďalších medziproduktov zodpovedajúcich V, VI a VII sa môže uskutočniť pomocou spôsobov podobných na spôsoby opísané v literatúre alebo známym odborníkom v tejto oblasti. Viaceré príklady sú uvedené v sekcii Syntetické príklady uvedenej nižšie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Syntetické príklady

Príklad 1

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-cyklohexenón-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina



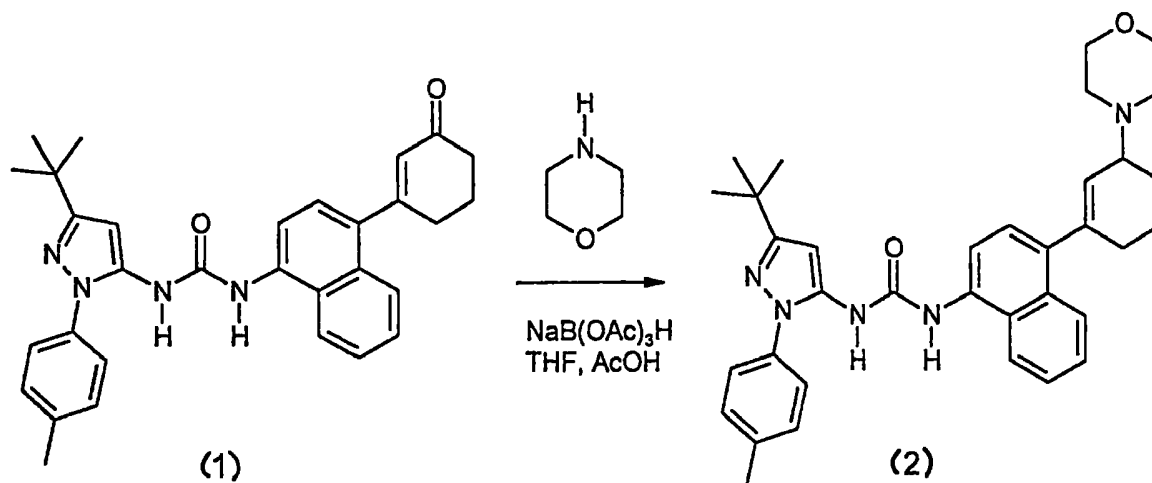
Ako je uvedené v Spôsobe K, 350 ml uzavretá banka pod inertnou atmosférou sa naplnila 4-bróm-1-naftylamínom (LXXI) (1,97 g; 8,9 mmol; 1-ekviv.), 2-cyklohexenón (1,65 g; 17,2 mmol; 1,9 ekviv.), práškový hydrogenuhličitan sodný (2,17 g; 25,8 mmol; 2,9 ekviv.), 1,3-bis(difenyfosfino)propán (177 mg; 0,43 mmol; 0,05 ekviv.), chlorid bis(trifenyfosfín)paládnatý (302 mg; 0,43 mmol; 0,05 ekviv.) a DMF (odplynený, 100 ml). Zmes sa zahrievala pri $150\text{ }^\circ\text{C}$ počas 8 hodín. Po ochladení späť na okolitú teplotu sa zmes zriedila so 100 ml EtOAc a prefiltrovala sa cez infuzórovú hlinku. Roztok sa potom preniesol do separačného lievika a premyl sa vodou (100 ml) a nasýtenou soľankou (100 ml). Po vysušení s MgSO_4 sa prchavé látky odstránili za vákua. Produkt sa potom čistil pomocou kolónovej chromatografie použitím roztoku EtOAc (10 až 50 % hmotnostných) v hexánoch ako eluenta, čím sa poskytne 1,3 g materiálu, ktorý sa rekrystalizoval z horúcej zmesi EtOAc/Hexány, čím sa poskytlo 800 mg LXXII-(3,4 mmol; 38 % výťažok) ako tmavohnedá tuhá látka.

LXXII (100 mg; 0,42 mmol, 1 ekviv.) sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml) a pridal sa nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Zmes sa

prudko premiešavala pri 0 °C počas 15 minút. Premiešavanie sa potom zastavilo a pomocou striekačky sa ku organickej vrstve jedným podielom pridal fosgén (asi 2,0 mol/l v toluéne; 0,63 ml; 1,26 mmol; 3,0 ekviv.). Premiešavanie sa ihneď obnovilo a pokračovalo pri 0 °C počas 20 minút. Vrstvy sa potom separovali a vodná fáza sa extrahovala ďalším dichlórmetánom (1x 25 ml). Spojené organické fázy sa vysušili (Na₂SO₄), prefiltrovali a 3/4 rozpúšťadla sa odstránili za vákua. Tento roztok izokyanátu LXXIII sa potom bezprostredne zriedil s bezvodým THF (8 ml) a opracoval s LXXIV pri laboratórnej teplote (spôsob A). Zmes sa nechala premiešavať pod dusíkom počas noci, potom sa pridal MeOH (2 ml), a prchavé látky sa odstránili za vákua. Látka z názvu príkladu 1 sa takto získala ako oranžová/červená pena (200 mg; 0,41 mmol; 74 %). Tento produkt sa rekryštalizoval počas noci z EtOAc dvakrát, čím sa poskytlo 49 mg žltých kryštálov (t.t.: 168 až 170 °C).

Príklad 2

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-{4-[3-(morfolín-4-yl)-cyklohexén-1-yl]-naftalén-1-yl}močovina

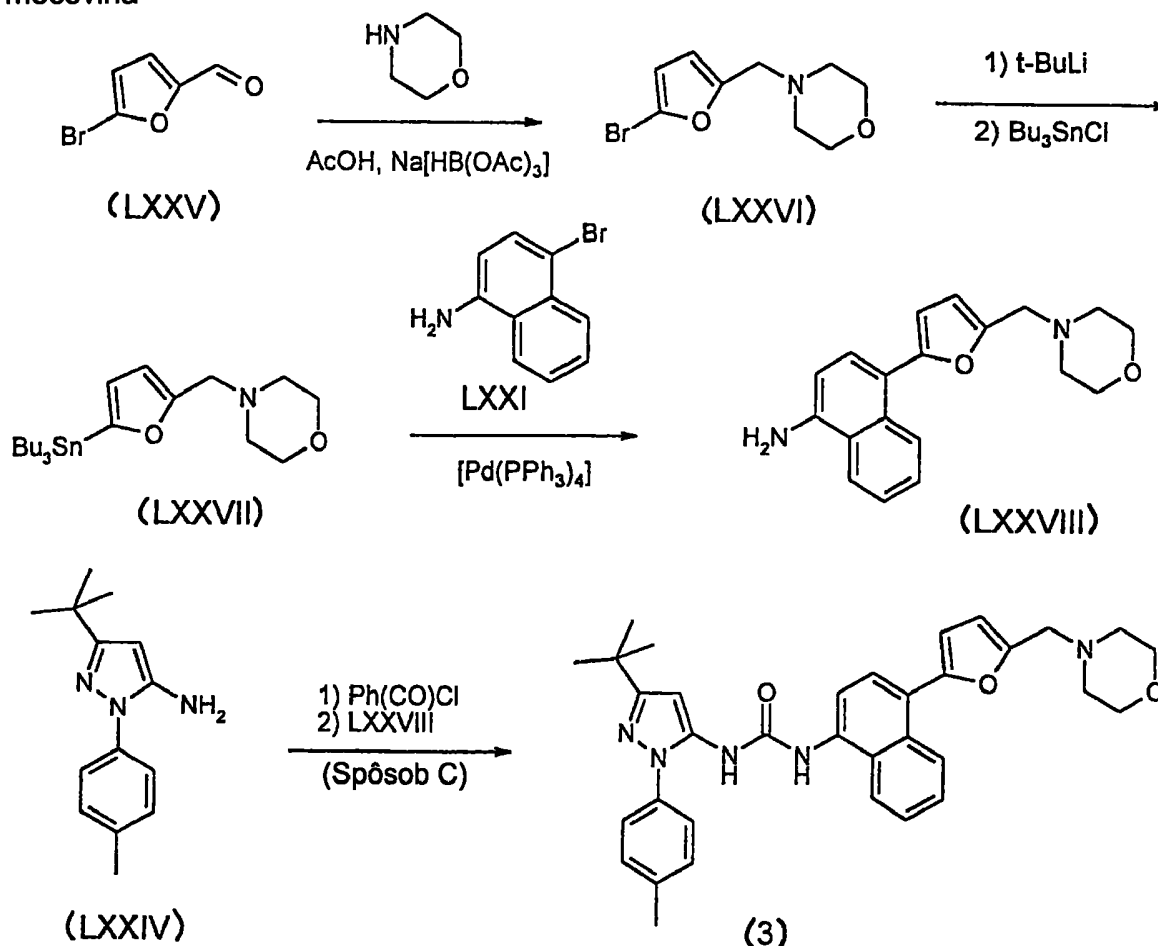


Ako je opísané v Spôsobе M, produkt z Príkladu 1(1) (93 mg; 0,19 mmol; 1 ekviv.) a morfolín (30 µl; 0,34 mmol; 1,8 ekviv.) sa rozpustili v 1,0 ml bezvodého THF a opracovali sa s kyselinou octovou (16 µl, 0,28 mmol; 1,5 ekviv.) a (triacetoxy)bórhydridom sodným (80 mg; 0,39 mmol; 2 ekviv.). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 dní, potom sa pridal vodný roztok 5 % hmotnostných NaOH (3 ml) a reakčná zmes sa potom extrahovala s EtOAc (3x 3

ml). Spojené organické fázy sa premyli jeden krát s vodou, potom soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a rozpúšťadlá sa odstránili za vákuu. Kolónová chromatografia použitím zmesi EtOAc/hexány ako eluenta poskytla 64 mg hnedej peny (0,11 mmol; 60 %). Tento produkt sa chromatografoval druhý krát s roztokom 5 % hmotnostných MeOH v dichlórmetáne, čím sa poskytla látka z názvu príkladu 2 ako svetlo purpurová pena (50 mg).

Príklad 3

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-{4-[5-(morfolín-4-yl)-fur-2-yl]naftalén-1-yl}-močovina



Ako je opísané v Spôsobe N, do zmesi 5-bróm-2-furaldehydu (LXXV) (1,76 g) a morfolínu (1,00 ml) v 40 ml bezvodého THF pri laboratórnej teplote sa pridala kyselina octová (0,60 ml), po čom nasledoval triacetoxybórhydrid sodný (3,28 g). Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 3 hodín a potom sa vyliala do nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Po prudkom premieša-

vaní počas 5 minút sa vrstvy separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 2,09 g (8,49 mmol, 84 % výťažok) LXXVI.

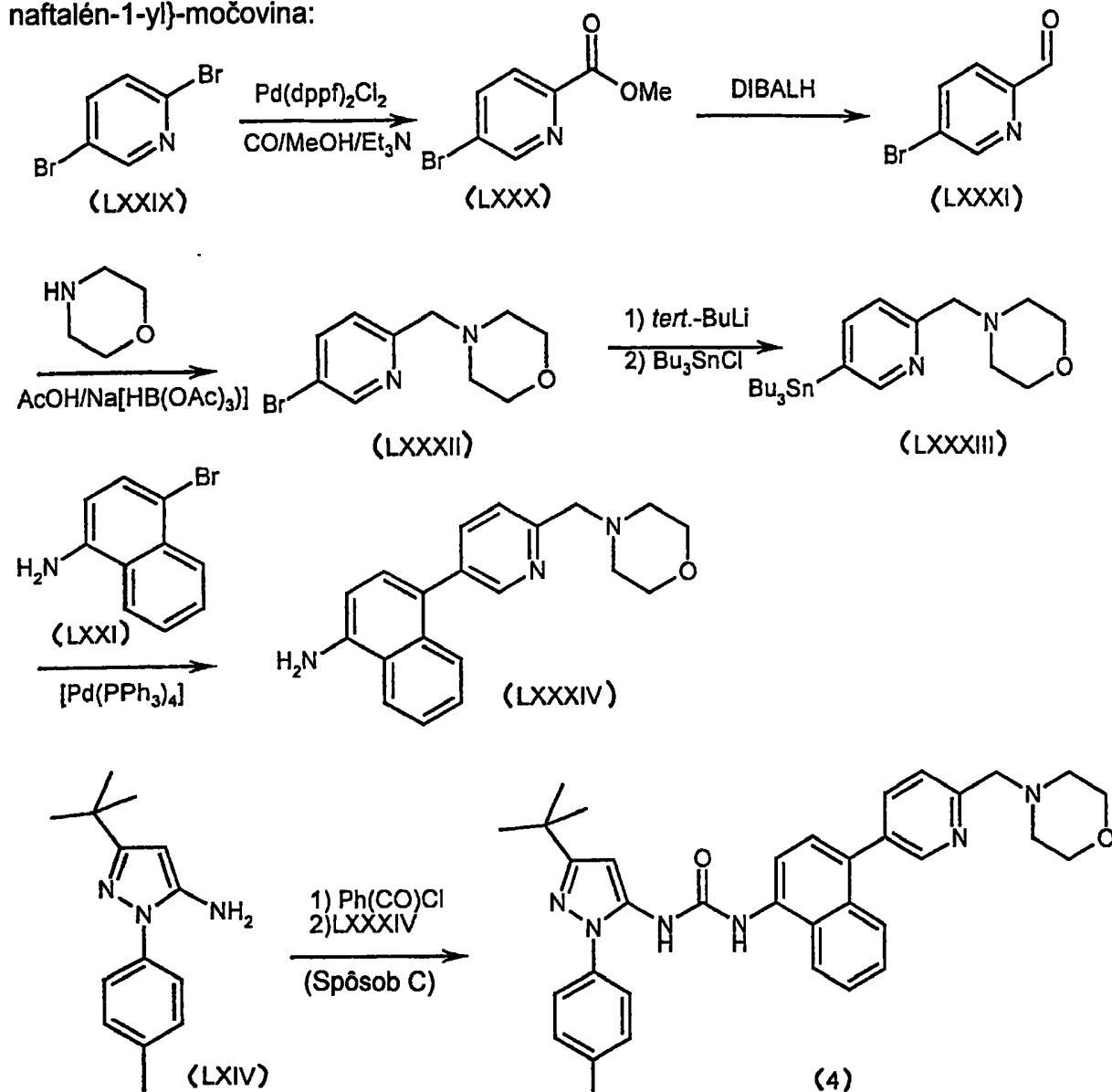
Ako je ilustrované spôsobom L, LXXVI (0,678 g, 2,76 mmol) sa rozpustil v 10 ml bezvodého THF pod inertnou atmosférou a roztok sa ochladil na -78°C . Po kvapkách sa pridalo *tert*-butyllítium (4,0 ml roztoku 1,7 mol/l v pentáne) a roztok sa premiešaval pri -78°C počas 30 minút. Pridal sa chlorid tributyl-cínu (0,60 ml 0,72 g, 2,2 mmol) a roztok sa premiešaval počas ďalších 30 minút pri -78°C . Pridal sa pufer pH 7 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ nas.) (10 ml) a zmes sa zahrievala na laboratórnu teplotu. Vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 0,526 g (1,15 mmol, 42 % výťažok) LXXVII.

Ako je uvedené v Spôsobe L, LXXVII (0,399 g, 0,874 mmol) a LXXI (0,200 g, 0,901 mmol) sa rozpustil v 10 ml bezvodého 1,4-dioxánu v uzatvoriteľnej banke pod inertnou atmosférou. Roztok sa zbavil plynov a premyl s dusíkom (2x). Pridalo sa tetrakis(trifenyfosfín)paládium(0) (0,057 g, 0,049 mmol) a roztok sa zbavil plynu a znova sa premyl s dusíkom (2x). Banka sa uzavrela a zahrievala na 100°C počas 24 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zmes zriedila s EtOAc. Pridal sa nasýtený vodný roztok uhličitanu draselného (10 ml) a zmes sa premiešavala počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote. Zmes sa prefiltrovala cez infuzórovú hlinku a vrstvy sa separovali. Vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 0,314 g žltého oleja, ktorý obsahoval LXXVIII spolu s bromidom tributylcínu. Táto zmes sa používala pre nasledujúci krok bez ďalšieho čistenia.

LXVIII (0,283 g, 0,917 mmol) reagoval s fenyلكarbamátom LXXIV (0,395 g, 1,13 mmol) podľa spôsobu C. Produkt sa čistil pomocou rýchlej chromatografie, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 3 ako žltá tuhá látka (0,338 g, 0,600 mmol, 65 % výťažok), ktorá sa ďalej čistila pomocou rekryštalizácie, čím sa poskytlo 0,131 g látky z názvu Príkladu 3 (t.t. 144 až 146°C).

Príklad 4

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-{4-[6-(morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina:



Ako je opísané v R.J. Chambers a A. Marfat, (*Synthetic Communications*, 1997, 27, 515) zmes 2,5-dibrómpyridínu (LXXIX) (9.90 g, 41,78 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,51 g, 1,85 mmol), bezvodý MeOH (40 ml), bezvodý DMF (40 ml) a bezvodý trietylamin (12 ml) sa premyli v Parrovom prístroji s prúdom oxidu uhoľnatého počas 10 minút a potom sa premiešavala pod atmosférou 552 kPa (80 psi) oxidu uhoľnatého pri 50 °C počas 4 hodín. Zmes sa zriedila s EtOAc (600 ml) a premyla s vodou (2x 100 ml) a soľankou (1x100 ml), vysušila sa (síran sodný), prefiltrovala a odparila do sucha. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (40

% hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytla látka LXXX ako svetlo oranžová tuhá látka (3,733 g, 17,28 mmol, 41 %).

Do roztoku zlúčeniny LXXX (165,9 mg, 0,7679 mmol) v bezvodom THF (10 ml) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá po kvapkách diizobutylalumíniumhydrid (1,0 mol/l v THF) (2,0 ml, 2,0 mmol). Zmes sa premiešavala pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 2 hodín, potom sa pridal nasýtený roztok uhličitanu draselného (0,6 ml), zmes sa zahrievala na laboratórnu teplotu a premiešavala počas ďalších 30 minút. Pridal sa síran sodný a zmes sa premiešavala počas 10 minút. Tuhé látky sa odstránili pomocou filtrácie a filtrát sa odparil do sucha. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (20 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytol aldehyd LXXXI ako biela tuhá látka (80 mg 0,43 mmol, 56 %).

Do roztoku látky LXXXI (367,7 mg, 2,0 mmol) v bezvodom 1,2-dichlóretáne (10 ml) sa pridal morfolín (0,20 ml, 0,20 g, 2,3 mmol), po čom nasledovala ľadová kyselina octová (0,12 ml, 0,13 g, 2,1 mmol) a triacetoxybórhydrid sodný (625 mg, 2,95 mmol). Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 30 minút. Pridal sa nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a zmes sa premiešavala prudko počas ďalších 30 minút. Vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (3x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (síran sodný), prefiltrovali a odparili do sucha. Rýchla chromatografia (1 % hmotnostné trietylamínu v EtOAc) zvyšku poskytla LXXXII ako svetlo žltý olej (460,8 mg, 1,79 mmol, 91 %).

Do roztoku *terc*-butyllítia (1,42 mol/l v pentáne) (2,80 ml, 3,98 mmol) v bezvodom THF (20 ml) pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá po kvapkách roztok látky LXXXII (460,8 mg, 1,792 mmol) v bezvodom THF (10 ml) a zmes sa premiešavala pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 10 minút. Pridal sa chlorid tributyl-cínu (0,49 ml, 0,59 g, 1,8 mmol) a zmes sa premiešavala pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas ďalších 15 minút. Pridal sa pH 7 pufer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ nas.) (10 ml) a zmes sa zahrievala na laboratórnu teplotu. Vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (3x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (síran sodný), prefiltrovali a odparili do sucha. Rýchla chromatografia (EtOAc) zvyšku poskytla látku LXXXIII ako bezfarebný olej (548,8 mg, 1,17 mmol, 65 %).

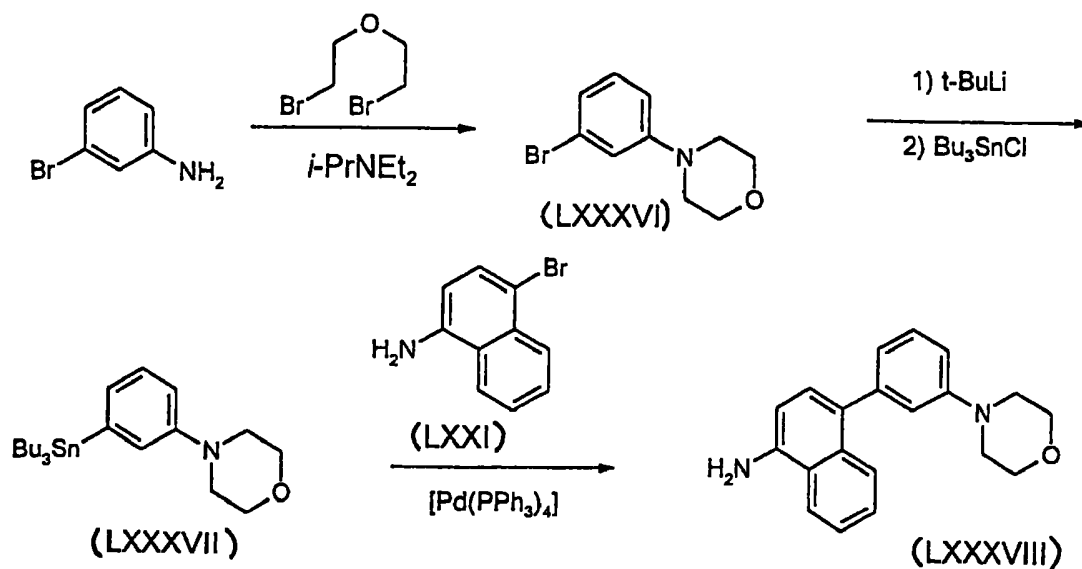
Roztok látky LXXXIII (302 mg, 0,646 mmol), LXXI (177 mg, 0,797 mmol) a

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 0,48 mmol) v bezvodom 1,4-dioxáne (10 ml) sa zbavil plynu a zahrievan sa na 100 °C v uzavretej banke počas 16 hodín. Čierna zrazenina sa odstránila pomocou filtrácie a banka sa premyla s EtOAc. Spojené filtráty sa premiešavali s roztokom fluoridu draselného (40 % hmotnostných) (10 ml) počas 30 minút. Pridali sa voda a soľanka, vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc (4x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (síran sodný), prefiltrovali a odparili do sucha. Rýchla chromatografia (5 % hmotnostných MeOH a 1 % hmotnostné trietylamínu v EtOAc) zvyšku poskytla látku LXXXIV ako svetlo hnedú tuhú látku (157,6 mg, 0,49 mmol, 76 %).

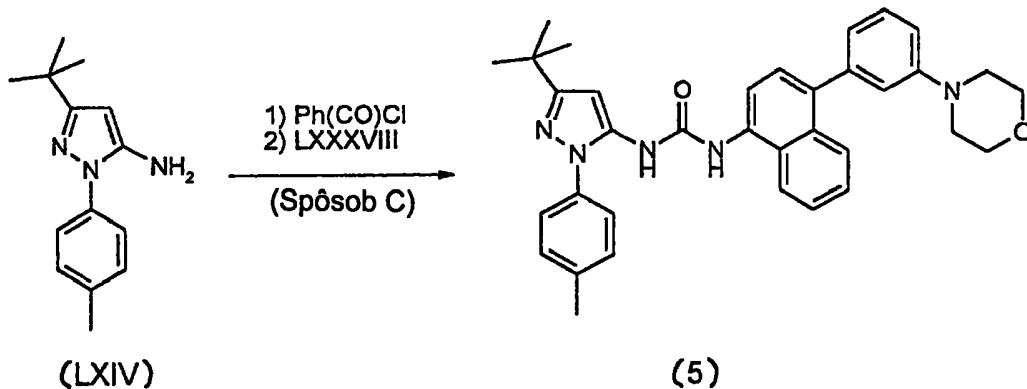
LXXXIV a fenyl-karbamát LXIV reagovali podľa spôsobu C. Čistenie pomocou rýchlej chromatografie použitím 5 % hmotnostných MeOH a 1 % hmotnostné trietylamínu v EtOAc ako eluenta po čom nasleduje rekryštalizácia zo zmesi EtOAc/hexány poskytlo látku z názvu Príkladu 4 ako bielu tuhú látku (t.t. 169 až 170 °C).

Príklad 5

1-[5-*tert*-Butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-{4-[3-(morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]naftalén-1-yl}-močovina



pokračovanie



3-Brómanilín (3,0 ml, 4,7 g, 28 mmol), 2-brómetyléter (4,2 ml, 7,7 g, 33 mmol) a diizopropyletylamín (15 ml, 11 g, 86 mmol) sa rozpustili v bezvodom DMF (20 ml) pod inertnou atmosférou a zahrievali sa na 100 °C počas 6 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zmes vyliala do vody (300 ml) a extrahovala sa s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 2,9 g (12 mmol, 43 % výťažok) látky LXXXVI.

Látka LXXXVI (1,73 g, 7,13 mmol) sa rozpustila v bezvodom THF (30 ml) a ochladila na -78 °C. Po kvapkách sa pridalo *tert*-butyllítium (10,0 ml 1,7 mol/l roztoku v pentáne) a roztok sa premiešaval pri -78 °C počas 30 minút. Pridal sa chlorid tributyl-cínu (1,90 ml, 2,28 g, 7,00 mmol) a roztok sa premiešaval počas ďalších 45 minút pri -78 °C. Pridal sa pH 7 pufo (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ nas.) (10 ml) a zmes sa zahrievala na laboratórnu teplotu. Vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc.

Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 2,28 g (5,36 mmol 77 % výťažok) látky LXXXVII.

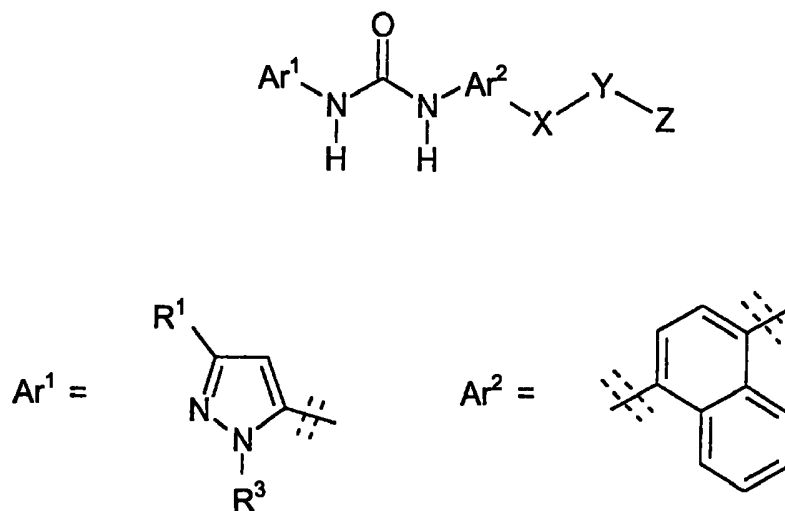
LXXXVII (1,49 g, 3,51 mmol) a LXXI (0,69 g 3,11 mmol) sa rozpustili v 20 ml bezvodého 1,4-dioxánu v uzatvoriteľnej banke pod inertnou atmosférou. Roztok sa zbavil plynov a premyl s dusíkom (2x). Pridal sa tetrakis(trifenyľfosfín)paládia(0) (0,21 g, 0,18 mmol) a roztok sa zbavil plynu a premyl znova s dusíkom (2x). Banka sa uzavrela a zahrievala na 100 °C počas 17 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zmes zriedila s EtOAc, pridala sa nasýtený vodný roztok uhličitanu drasel-

ného (10 ml) a zmes sa premiešavala počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote. Zmes sa prefiltrovala cez infuzóriovú hlinku a vrstvy sa separovali. Vodná vrstva sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou, vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili do sucha. Čistenie zvyšku pomocou rýchlej chromatografie poskytlo 0,363 g (1,19 mmol, 38 %) látky LXXXVIII.

Látka LXXXVIII (0,360 g, 1,18 mmol) reagovala s fenykarbamátom LXIV (0,69 g, 1,97 mmol) podľa spôsobu C. Produkt sa čistil pomocou rýchlej chromatografie, čím poskytol bezfarebnú tuhú látku (0,433 g, 0,77 mmol, 66 % výťažok), ktorá sa ďalej čistila pomocou rekryštalizácie zo zmesi EtOAc-hexány, čím sa poskytlo 0,344 g látky z názvu Príkladu 5 (t.t. 188 až 190 °C).

Tabuľka I ilustruje ďalšie látky podľa tohto vynálezu, ktoré sa pripravili pomocou spôsobov analogických, ako sú spôsoby opísané vyššie.

Tabuľka 1



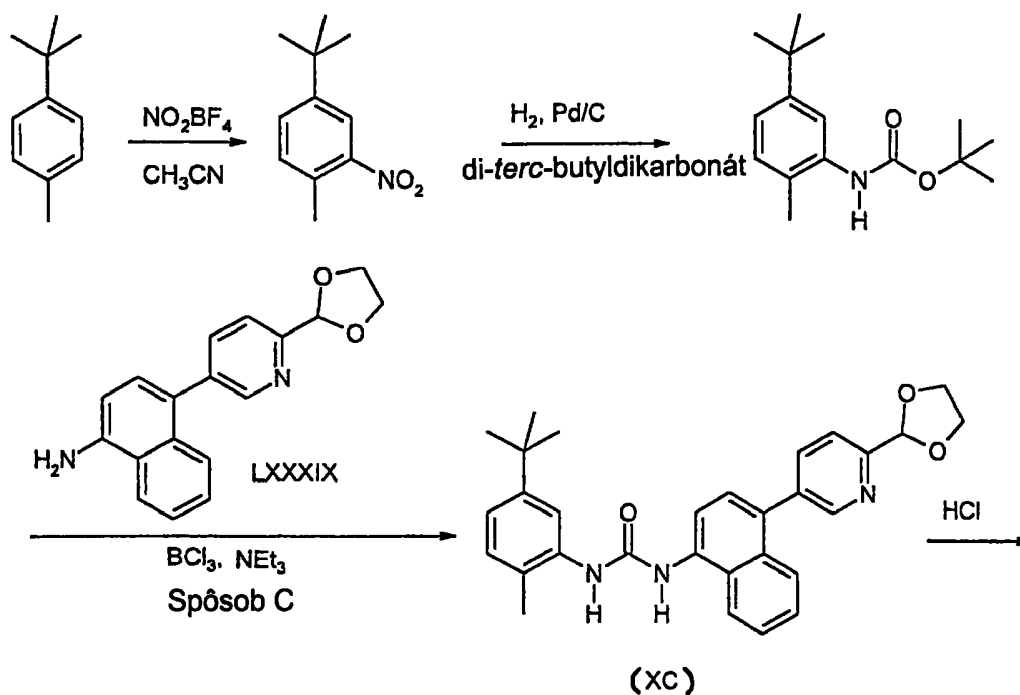
Príklad č.	R ¹	R ³	X ^a	Y ^b	Z ^c	t.t. °C
6	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	fenyl	4-CH ₂	4-morfolinyl	146-148
7	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	fenyl	3-CH ₂	4-morfolinyl	120-122
8	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	fenyl	Väzba	4 ^d -(4-morfolinyl)	>230
9	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	fenyl	4-CH ₂	4-morfolinyl	183-186

10	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	fenyl	4-CH ₂	NMe ₂	108-114
11	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	2-pyridyl	5-CH ₂	4-morfolinyl	pena
12	<i>tert</i> -Bu	4-MePh	1-cykloheptenyl	Väzba	3 ^d -(4-morfolinyl)	133-135
13	<i>tert</i> -Bu	6-Me-3-pyridyl	3-pyridyl	6-(CH ₂)	4-morfolinyl	162-165
14	<i>tert</i> -Bu	Me	3-pyridyl	6-(CH ₂)	4-morfolinyl	pena
15	<i>tert</i> -Bu	6-Me-3-pyridyl	1-cyklohexenyl	3-[NH-(CH ₂) ₂]	4-morfolinyl	

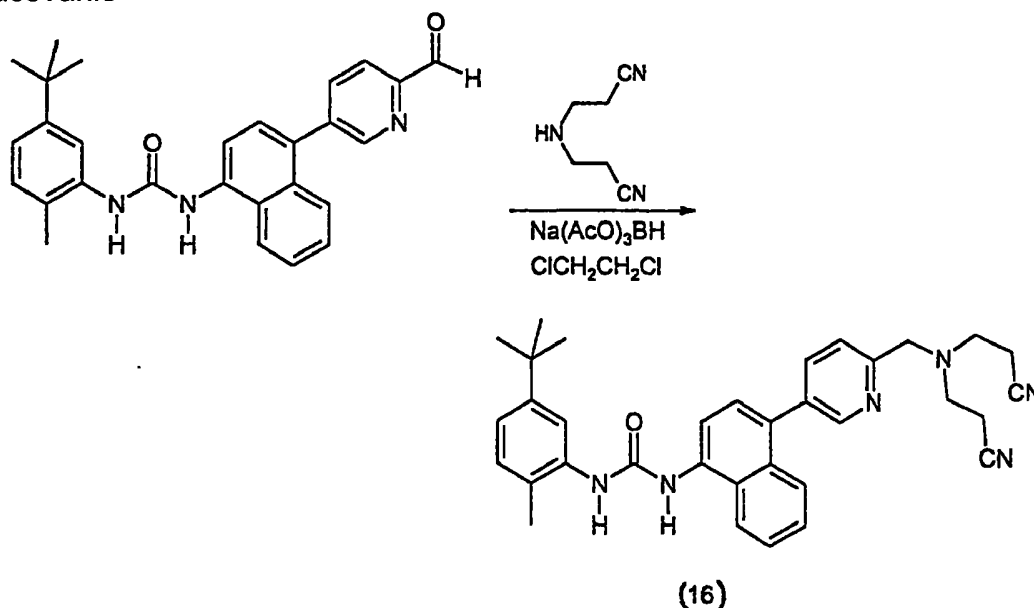
^a číslo označuje polohu na X, ktorá je viazaná na naftalénový kruh (Ar²). ^b číslo označuje polohu na X, kde je viazaný Y. ^c číslo označuje polohu na Z, ktorá je viazaná na Y (alebo X ak Y je väzba). ^d označuje polohu na X, kde je viazaný Z.

Príklad 16

1-[4-(6-[[Bis(2-kyanoetyl)amino]metyl]-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-3-(5-*tert*-butyl-2-metylfenyl)močovina



pokračovanie



Do roztoku 4-*tert*-butyl-toluénu (33,7 mmol) v acetonitrile (150 ml) pri 0 °C sa pridal tetrafluórboritan amónny (40,5 mmol). Po 30 minútach pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedila vodou (50 ml) a extrahovala sa s EtOAc (3x 30 ml). Spojené organické extrakty sa premyli so soľankou a vysušili sa (MgSO₄). Odstránenie prchavých látok za vákua zanechalo zvyšok; rýchla chromatografia použitím zmesi 10 % hmotnostných dichlórmetán/petroléter ako eluenta poskytlo 4-*tert*-butyl-2-nitrotoluén.

4-*tert*-butyl-2-nitrotoluén (1,1 mmol) sa rozpustil v DMF (10 ml). Pridal sa katalyzátor (10 % hmotnostných Pd/C, 5 mg) po čom nasleduje prídavok di-*tert*-butyl-dikarbonátu (1,4 mmol). Systém sa premyl argónom, potom sa exponoval s H₂ (0,1 MPa (1 atm)) počas 12 hodín. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu infuzórievej hlinky; filtrát sa zriedil vodou a extrahoval s EtOAc (3x 10 ml). Spojené organické extrakty sa premyli so soľankou a vysušili (MgSO₄). *N*-Boc-5-*tert*-butyl-2-metylanilín sa získal ako kryštalická tuhá látka, 265 mg, po odparení prchavých látok.

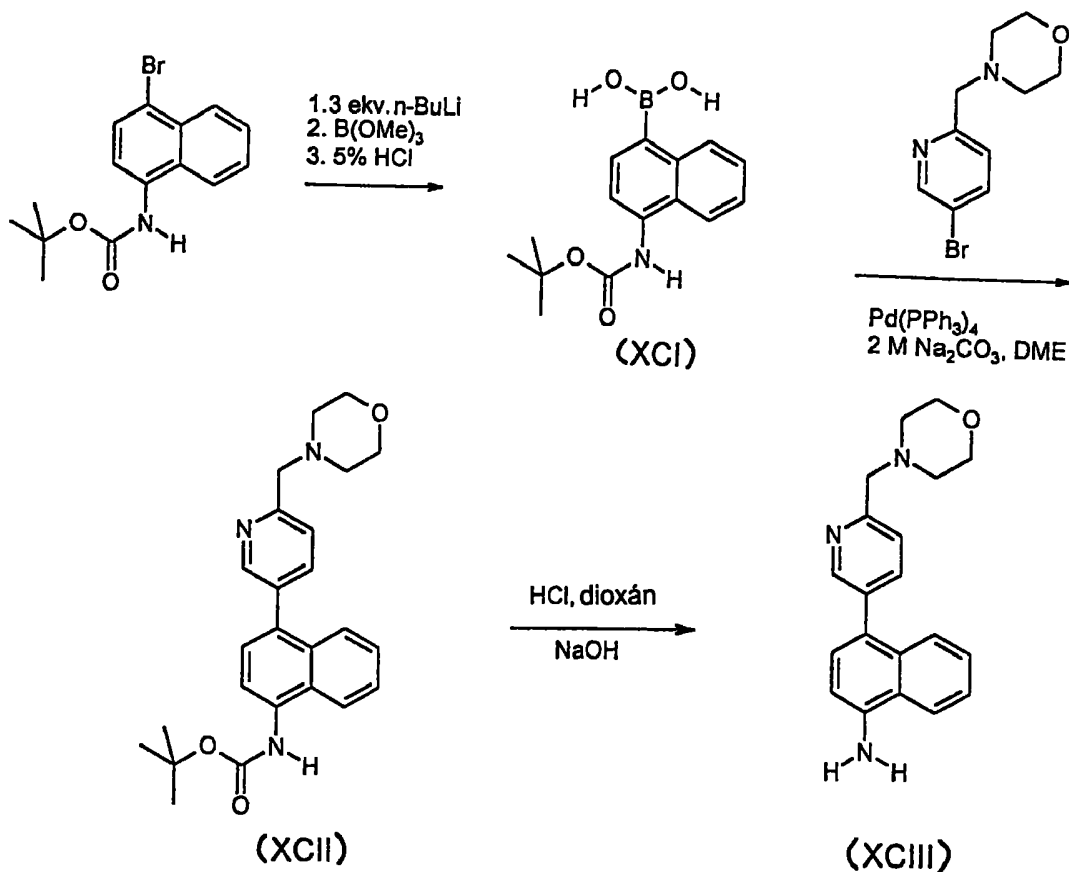
Do zmesi *N*-boc-5-*tert*-butyl-2-metylanilínu (0,8 mmol) a trietylamínu (0,22 mol) v benzéne (10 ml) pri laboratórnej teplote sa pridá pomocou striekačky chlorid boritý (0,4 mmol). Výsledná heterogénna zmes sa premiešavala pri 80 °C počas 30 minút. Zdroj tepla sa odstránil a pridal sa aminonaftalén LXXXIX (0,7 mmol). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Reakčná zmes sa zriedila vodou (10 ml) a extrahovala sa s EtOAc (3x 10 ml). Spojené

organické extrakty sa premyli so soľankou a vysušili (MgSO_4). Odstránenie prchavých látok za vákua zanechalo zvyšok; rýchla chromatografia použitím zmesi 10 % hmotnostných MeOH/EtOAc ako eluenta poskytla 300 mg požadovanej močoviny XC.

Táto močovina sa podrobila kyslým podmienkam, čím sa odstránil acetál, čo odkrylo aldehydovú funkčnú skupinu. K tomuto aldehydu sa pridalo v 1,2-dichlóretáne, 1,25 ekvivalentov bis(2-kyanoetyl)amínu, po čom nasleduje prídavok triacetyxybórhydridu sodného (1,5 ekvivalentov). Po kolónovej chromatografii (5 % hmotnostných MeOH/EtOAc), sa získala látka z názvu Príkladu 16.

Príklad 17

1-(6-*tert*-Butyl-2-chlór-3-metylpyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]močovina

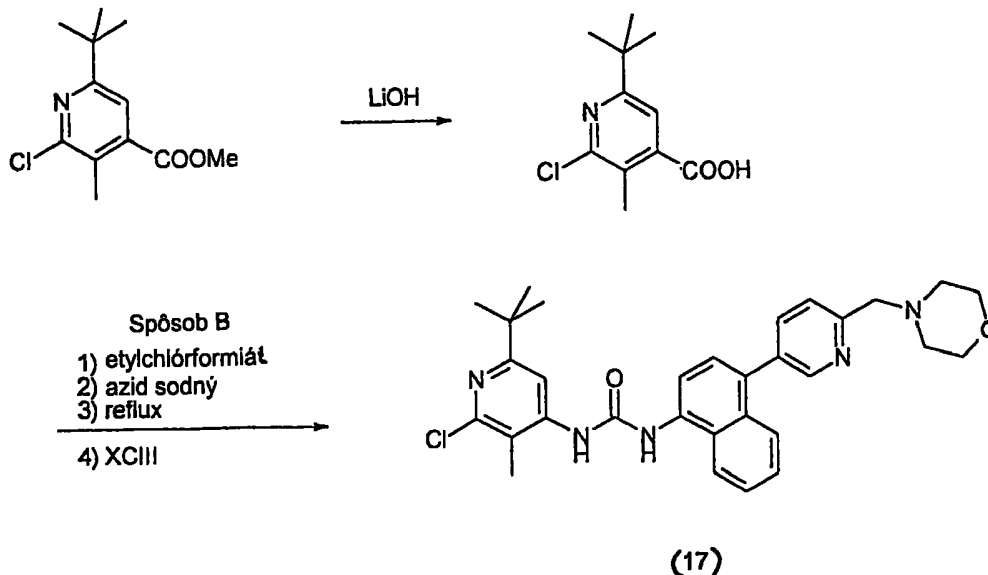


Do premiešavaného roztoku N -Boc-1-amino-4-bróm-naftalénu (15,5 mmol) v bezvodom THF (40 ml) pri -78°C sa pridala $n\text{-BuLi}$ (47 mmol). Výsledný žlto-zelený roztok sa premiešaval pri -78°C počas dvoch hodín, potom sa preniesol do roztoku

trimetylboritanu (5,64 gramov, 54,2 mmol) v bezvodom THF (25 ml) pri $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes sa ponechala zahriať sa na laboratórnu teplotu počas noci, ako sa zahrieval kúpeľ. Po premiešavaní počas 16 hodín, sa pridal vodný roztok 5 % hmotnostných HCl (25 ml) a zmes sa premiešavala počas 15 minút. Vodná vrstva sa nasýtla s NaCl a vrstvy sa separovali. Vodný podiel sa extrahoval s dietyléterom (3x 60 ml) a spojené organické fázy sa extrahovali s 0,5 mol/l NaOH (6x 30 ml). Spojené zásadité extrakty sa okyslili na pH 2 s 3 mol/l HCl (asi 30 ml) a suspenzia sa extrahovala s dietyléterom (3x 100 ml). Spojené éterové extrakty sa vysušili (MgSO_4), prefiltrovali a rozpúšťadlo sa odstránilo, čím sa poskytla kyselina bóru XCI ako béžová tuhá látka (2,3 g), ktorá sa používa bez ďalšieho čistenia.

5-Bróm-2-(morfolín-4-ylmetyl)pyridín (0,70 mmol) a XCI (0,70 mmol) sa rozpustili v dvojfázovej zmesi dimetoxetánu (2 ml) a 2 mol/l vodného roztoku Na_2CO_3 (1 ml). Reakčná zmes sa premyla prúdom N_2 počas 15 minút., pridal sa Pd katalyzátor a zmes sa zahrievala pri $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a rozdelila sa medzi vodu (10 ml) a EtOAc (75 ml). Vrstvy sa separovali a organický podiel sa premyl so soľankou (20 ml), vysušil (MgSO_4), prefiltroval a rozpúšťadlo sa odstránilo, čím sa poskytla hnedá tuhá látka. Kolónová chromatografia poskytla produkt XCII ako béžovú tuhú látku.

XCII (0,50 mmol) sa rozpustila v 2 ml bezvodého dioxánu a pridala sa HCl (2,5 mmol). Roztok sa premiešaval pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Do výslednej suspenzie sa pridal dietyléter (5 ml) a zmes sa ochladila na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neutralizácia s vodným roztokom NaOH a filtrácia poskytli 4-[6-(morfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl]-1-aminonaftalén (XCIII) ako svetlo hnedú tuhú látku (100 mg).

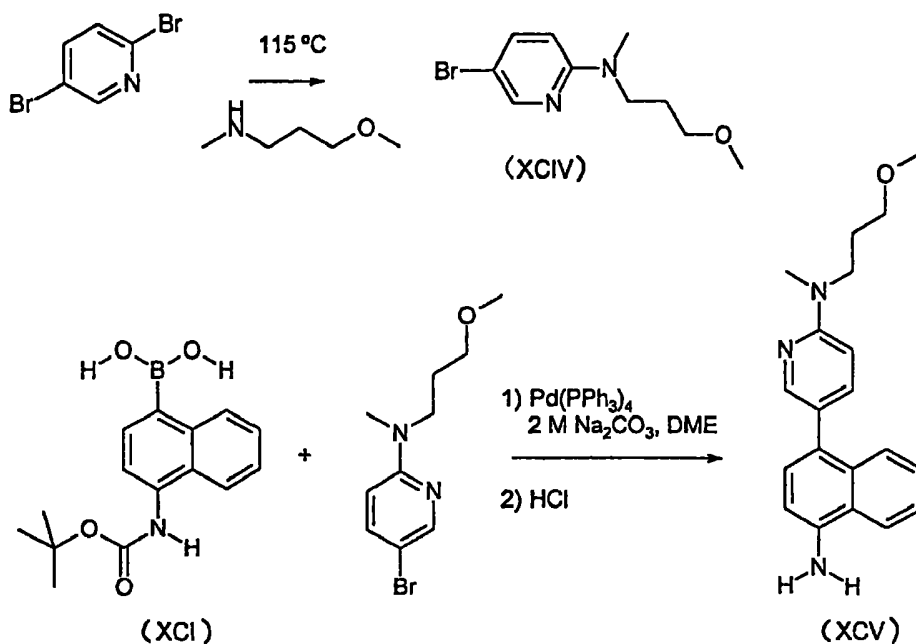


Zmes metylesteru kyseliny 2-*terc*-butyl-6-chlór-5-metylpyridín-4-karboxylovej (2,27 g, 9,39 mmol) a LiOH monohydrátu (2,36 g, 56,3 mmol) v MeOH (30 ml) a voda (10 ml) sa premiešavali pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Reakčná zmes sa potom skoncentrovala a čistila sa pomocou chromatografie na silikagéli (eluent: 5 % hmotnostných TFA v dichlórmetáne), čím sa poskytla zodpovedajúca karboxylová kyselina (1,41 g, 66,3 %).

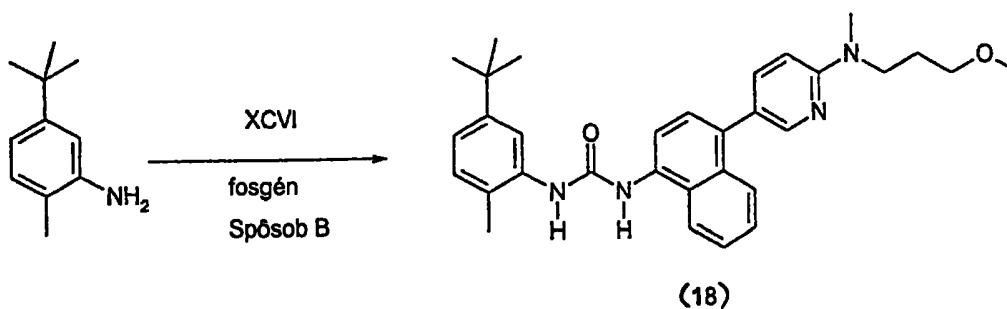
Do premiešavaného roztoku vyššie uvedenej karboxylovej kyseliny (0,54 g, 2,36 mmol) a trietylamínu (0,66 ml, 4,75 mmol) v THF (6 ml) pri -10 °C sa pridal po kvapkách etyl-chlórmyravan (0,34 ml, 3,51 mmol). Výsledná zmes sa premiešavala pri 0 °C počas 1 hodiny. Pridal sa roztoku azidu sodného (0,40 g, 6,0 mmol) vo vode (2 ml) a premiešavanie pokračovalo počas ďalšej 1 hodiny. Zmes sa extrahovala s toluénom. Organická fáza sa separovala, vysušila so síranom sodným a skoncentrovala sa na 15 ml. Potom sa zahrievala pod refluxom počas 2 hodín, čím sa tvoril izokyanát *in situ*, pred pridaním roztoku XCIII (0,39 g, 1,23 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Reakcia sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas noci. Skoncentrovanie a chromatografia na silikagéli (eluent: EtOAc) poskytli látku z názvu Príkladu 17 (0,60 g, 89,9 %).

Príklad 18

1-(5-*terc*-Butyl-2-metylfenyl)-3-(4-{6-[(3-metoxypropyl)metylamino]pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina



pokračovanie

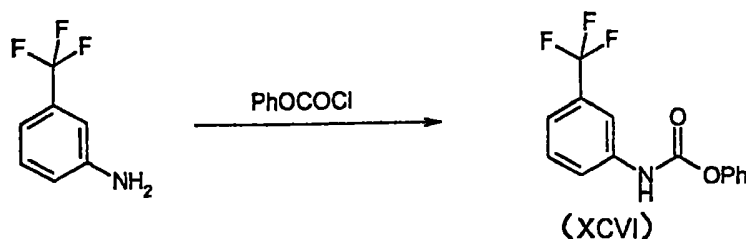


2,5-Dibrómpyridín (100 mg) sa zahrieval na 115 °C v uzavretej banke v prítomnosti 3-metoxipropyl-1-metylamínu (2 ml) počas 48 hodín, čím sa poskytla látka XCIV. Suzukiho kopulácia XCIV s XCI a odstránenie *tert*-butyl-karbamátu (analogický ako postupy v Príklade 17) poskytla požadovaný naftylamín XCV.

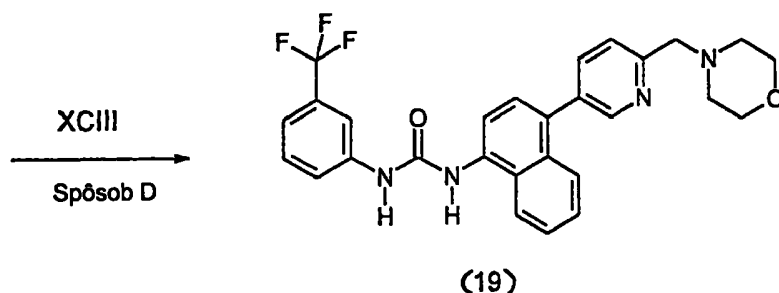
5-*tert*-butyl-2-metylanilín (0,56 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml). Pridal sa rovnaký objem nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvojfázový roztok sa ochladil na 0 °C. Počas prídavku fosgénu (1,93 mol/l v toluéne, 0,80 ml), premiešavanie sa zastavilo. Bezprostredne potom sa premiešavanie obnovilo počas 15 minút s reakčnou zmesou pri 0 °C. Vrstvy sa separovali, organické fázy sa vysušili nad tuhým síranom horečnatým, a skoncentrovali sa na približne 5 ml roztoku. Pridal sa požadovaný naftylamín (XCVI, 0,47 mmol) v 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Rýchla chromatografia použitím zmesi 7 % hmotnostných MeOH/EtOAc ako eluenta nasledovaná rozotretím s éterom poskytla látku z názvu Príkladu 18.

Príklad 19

1-[4-(6-Morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmetylfenyl)močovina



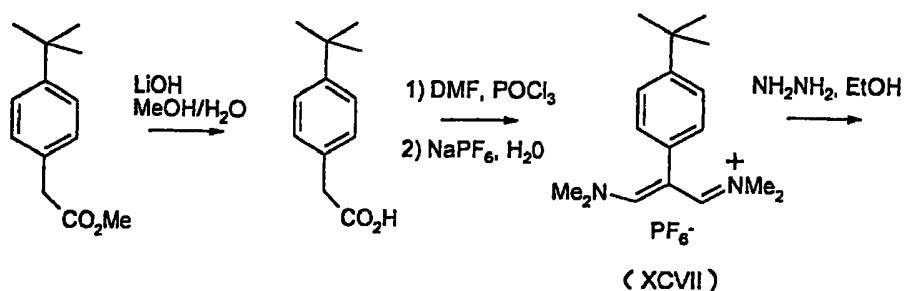
pokračovanie



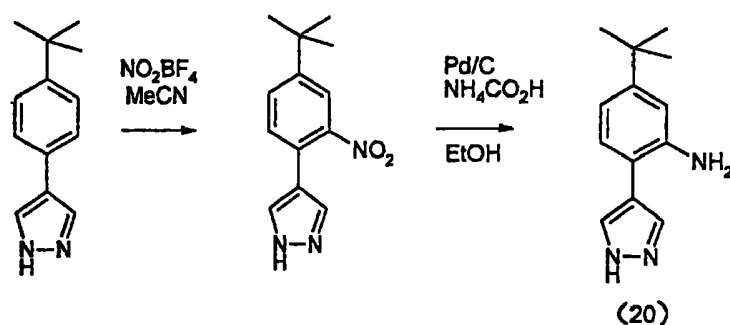
Premiešavaný roztok 3-trifluórmetylanilínu (4,7 mmol) v suchom THF (30 ml) pri 0 °C sa opracoval s fenyl-chlórmravčanom (4,8 mmol). Po 2 hodinách sa reakcia zastavila s vodným roztokom nasýteného hydrogenuhličitanu sodného a reakčná zmes sa extrahovala s EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli s vodným roztokom, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, a vysušili sa nad tuhým MgSO_4 . Skoncentrovanie poskytlo karbamát XCVI (97 %). Zmes XCIII (Príklad 17) (0,06 mmol) a vyššie zmieneného karbamátu (0,05 mmol) sa zahrieva v uzavretej banke počas 2 dní. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu. Pridali sa PS-trisamínová (100 mg, Argonaut) a PS-izokynátová živica (150 mg, Argonaut) a reakčná zmes sa trepala počas 3 dní. Reakčná zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 19.

Príklady 20 až 25 uvádzajú ako príklad syntézu arylových a heteroarylových amínov, ktoré sa môžu používať ako medziprodukty IV v Spôsoboch A až C (Všeobecné spôsoby syntézy) na prípravu látky vzorca II alebo III.

Príklad 20

1-[5-*tert*-Butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-amín

pokračovanie



Metyl-4-*tert*-butylfenylacetát (20 mmol) sa rozpustil v MeOH (160 ml) a opracoval s vodou (40 ml) a LiOH monohydrátom (30 mmol). Reakcia sa ponechala premiešavať sa pri laboratórnej teplote počas noci. Prchavé látky sa odstránili za zníženého tlaku; zostávajúci zvyšok sa zriedil s vodou a neutralizoval sa na pH 4 s roztokom 1 mol/l kyseliny sírovej. Výsledné tuhé látky sa prefiltrovali, premyli s vodou a vysušili, čím zanechali kyselinu 4-*tert*-butylfenyloctovú ako špinavobielu tuhú látku (3,8 g, 99 %).

Bezvodý DMF (139 mmol) sa ochladil na 0 °C a opracoval s POCl₃ (79,6 mmol). Po 5 minútach sa pridala kyselina 4-*izo*-butylfenyloctová (19,9 mmol) a reakčná nádoba sa preniesla do 110 °C olejového kúpeľa. Reakčná zmes sa premiešavala počas 2 hodín, počas ktorých sa všetky tuhé látky rozpustili. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes vyliala do premiešavaného roztoku NaPF₆ (19,8 mmol) vo vode (200 ml). Keď zrážanie tuhých látok bolo úplné, prefiltrovali sa, premyli sa vodou a vysušili, čím sa poskytla látka XCVII (7,8 g 97 %).

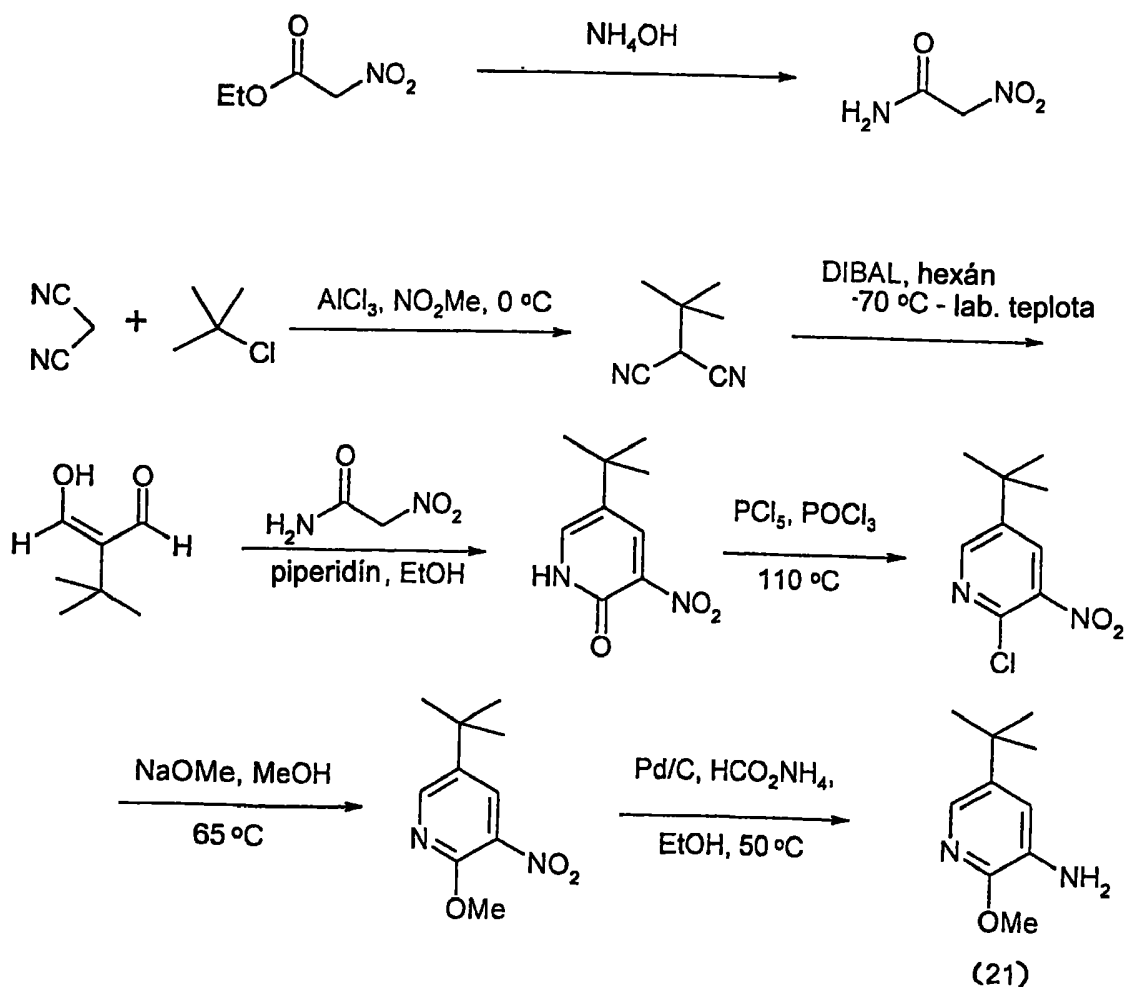
Látka XCVII (5 mmol) sa zmiešala v EtOH (50 ml) a výsledná suspenzia sa opracovala s hydrátom hydrazínu (5 mmol). Reakčná nádoba sa preniesla do 90 °C olejového kúpeľa a reakčná zmes sa premiešavala pod refluxom počas 2 hodín. Prchavé látky sa odstránili za zníženého tlaku po ponechaní reakčnej zmesi ochladiť sa na laboratórnu teplotu. Zvyšok sa rozpustil v ľadovej vode, tuhé látky sa prefiltrovali, premyli sa vodou a vysušili, čím sa poskytol 4-(4-*tert*-butylfenyl)pyrazol (973 mg, 97 %).

4-(4-*tert*-butylfenyl)pyrazol (0,5 mmol) sa suspendoval v MeCN (2 ml), ochladil sa na 0 °C a opracoval sa s NO₂BF₄ (0,6 mmol). Reakčná zmes sa ponechala zahriať sa pomaly na laboratórnu teplotu a premiešavala sa pri laboratórnej

teplote počas 2 hodín. Prchavé látky sa odstránili za zníženého tlaku po tom, ako sa reakcia zastavila s vodným roztokom NaHCO_3 . Zvyšok sa rozpustil vo vode a extrahoval sa s CH_2Cl_2 . Organické vrstvy sa spojili, vysušili nad MgSO_4 a skoncentrovali sa, čím sa zanechal žltý olej, ktorý sa chromatografoval na silikagéli (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 6:4), čím sa poskytol 4-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)pyrazol ako žltá kryštalická tuhá látka (71 mg, 58 %).

4-(4-*tert*-butyl-2-nitrofenyl)pyrazol (0,27 mmol) sa rozpustil v EtOH (3 ml) a opracoval sa s 10 % hmotnostných Pd/C (0,2 hmotnostné ekvivalenty nitrozlučeni-ny), po čom nasledoval $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (2,7 mmol). Po 30 minútach sa katalyzátor prefiltraval cez vrstvu infuzórovej hlinky a filtrát sa skoncentroval za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil vo vode, výsledné tuhé látky sa odfiltrovali, premyli s vo- dou a vysušili (54 mg, 93 %), čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 20.

Príklad 21

3-Amino-2-metoxy-5-*tert*-butylpyridín

Etyl-nitroacetát (3,3 ml, 4,0 g, 29,7 mmol) sa pridal do hydroxidu amónneho (25 ml, 11 % hmotnostných) a premiešaval sa počas noci, ako je opísané v A.V. Amet a spol., Russian Chemical Bulletin, 1996, 45(2), 393 - 398. Reakčná zmes sa alkalizovala roztokom 4 mol/l kyseliny chlorovodíkovej, extrahovala sa do éteru (3x 25 ml), potom do EtOAc (3x 100 ml). Spojené EtOAc extrakty sa vysušili (síran horečnatý), prefiltrovali a odparili sa do sucha, čím sa poskytne nitroacetamid ako blede žltá tuhá látka (1,7 g, 16,3 mmol, 55 %).

Trichlóralumínium (45,5 g, 341 mmol) sa pridal pomaly do 100 ml ľadovo studeného nitrometánu pod dusíkom. Po tom nasledovalo pridanie roztoku malono-nitrilu (21,5 ml, 22,6 g, 341 mmol) v 50 ml nitrometánu po kvapkách počas jednej hodiny, pričom sa udržiavala teplota pod 10 °C. Potom sa pomaly pridal roztok *tert*-butyl-chloridu (88 ml, 74,9 g, 809 mmol) v 25 ml nitrometánu počas 2,5 hodiny, pričom sa udržiavala teplota pod 10 °C. Reakčná zmes sa uzavrela a uložila do mrazničky na 60 hodín. Reakcia sa zastavila pomocou pridania nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (500 ml) po kvapkách počas 4 hodín, pričom sa udržiavala teplota pod 10 °C. Heterogénna zmes sa neutralizovala ďalším tuhým hydrogenuhličitanom sodným (50 g). Vrstvy sa separovali a vodná vrstva sa extrahovala s dichlórmétanom (3x 250 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili (síran horečnatý) a skoncentrovali sa za vákua, čím sa poskytlo 42 g čiastočne kryštalického hnedého oleja. Zvyšok sa destiloval za vákua pri 100 °C. Odobrala sa prvá frakcia a potom sa začala tvoriť v chladiči tuhá látka. Chladienie vodou sa zastavilo a chladič sa zahrial ohrievačom, aby sa tuhá látka roztopila. Táto frakcia sa odoberala, kým sa v chladiči neprestala tvoriť tuhá látka, keď cez chladič pretekala voda, čím sa poskytol požadovaný dinitril ako krémová tuhá látka s nízkou teplotou topenia (19 g, 155 mmol, 46 %).

Roztoku vyššie uvedeného dinitrilu (961 mg, 7,9 mmol) v bezvodom hexáne (50 ml) sa ochladil na -70 °C v kúpeli suchý ľad/acetón pod dusíkom. Po kvapkách sa pridal DIBAL-H (17,5 ml, 1,0 mol/l v cyklohexáne) počas 20 minút. Zmes sa premiešavala pri -70 °C počas 45 minút, potom pri laboratórnej teplote počas 5 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C, pomaly sa pridal 2 mol/l vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (45 ml), pričom sa udržiavala teplota pod 10 °C. Zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Vrstvy sa separovali a vodná

vrstva sa extrahovala s éterom (3x 25 ml). Spojené organické extrakty sa vysušili (síranom horečnatým), prefiltrovali sa a odparili do sucha, čím sa poskytol požadovaný dialdehyd ako viskózný žltý olej (600 mg, 4,68 mmol, 60 %).

Roztok vyššie uvedeného aldehydu (271 mg, 2,11 mmol), nitroacetamidu (223 mg, 2,14 mmol), a piperidínu (20 % hmotnostných v EtOH) (250 μ l, 0,51 mmol) v absolútnom EtOH (3 ml) sa zahrieval pri 65 °C počas 3 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes skoncentrovala za vákua. Zvyšok sa čistí pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (EtOAc), čím sa poskytol požadovaný nitropyridón ako žltá tuhá látka (280 mg, 1,43 mmol, 67 %).

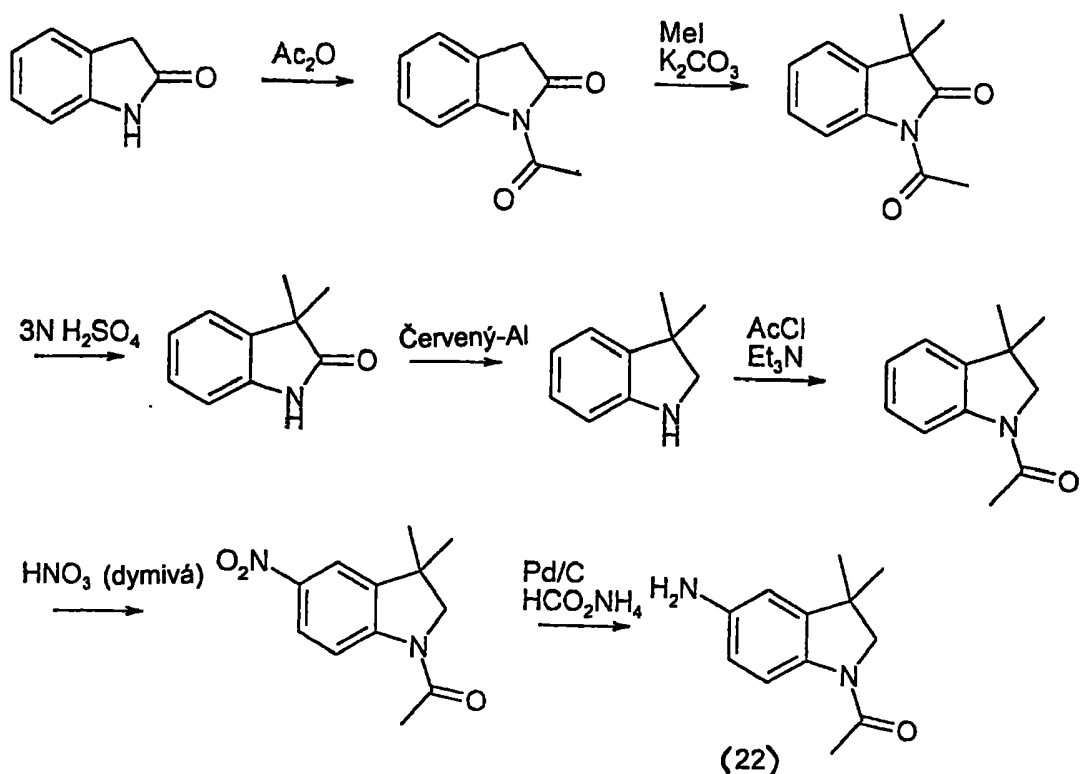
Zmes nitropyridónu (150 mg, 0,76 mmol), chloridu fosforečného (199 mg, 0,96 mmol) a oxy-chloridu fosforečného (1 kvapka) sa zahrievala pod refluxom v uzavretej banke. Po 2 hodinách sa oxy-chlorid fosforečný odstránil za vákua a zvyšok sa premiešaval v ľadovej vode (10 ml) počas 18 hodín. Požadovaný produkt sa odoberal ako hnedá tuhá látka (95 mg, 0,44 mmol, 58 %).

Do roztoku 2-chlór-3-nitro-5-*terc*-butylpyridínu (30 mg, 0,14 mmol) v bezvodom MeOH (1,5 ml) pod dusíkom sa pridal roztok metoxidu sodného (1,57 g sodíka v 40 ml bezvodého MeOH) (85 μ l, 0,14 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala v uzavretej banke v olejovom kúpeli nastavenom na 80 až 90 °C počas noci. Prchavé látky sa odstránili za vákua, zvyšok sa rozpustil v EtOAc (15 ml), premyl sa vodou (10 ml), soľankou (10 ml), vysušil (síranom horečnatým), prefiltroval a odparil do sucha. Rýchla chromatografia zvyšku na silikagéli (10 % hmotnostných EtOAc v hexánoch) poskytla požadovaný 2-metoxy-3-nitro-5-*terc*-butyl-pyridín ako sklovitú žltú tuhú látku (12 mg, 0,057 mmol, 41 %).

Do suspenzie vyššie uvedených medziproduktov (12 mg, 0,057 mmol) a Pd/C (10 % hmotnostných, 14 mg) v absolútnom EtOH (1 ml) sa pridal mravčan amónny (22 mg, 0,35 mmol) a zmes sa zahrievala na 50 °C počas 1 hodiny. Ochladená reakčná zmes sa prefiltrovala cez infuzórovú hlinku a opláchla sa s MeOH. Filtrát sa odparil do sucha, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 21 ako hnedá tuhá látka (10 mg, 0,055 mmol, 100 %).

Príklad 22

N-Acetyl-5-amino-3,3-dimetylundolín



Roztok oxindolu (5,0 g, 37,5 mmol) v anhydride kyseliny octovej (7,1 ml, 75,1 mmol) a kyselina octová (25 ml) sa refluxovali počas 20 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes zriedila s vodou (200 ml). Výsledné tuhé látky sa odfiltrovali, premyli sa vodou a vysušili, čím sa poskytol *N*-acetyl-oxindol ako biela tuhá látka (5,2 g, 79 %).

Zmes *N*-acetyl-oxindolu (2,0 g, 11,4 mmol), jódmetánu (1,56 ml, 25,1 mmol) a uhličitanu draselného (3,1 g, 22,8 mmol) v DMSO (20 ml) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 20 hodín. Reakčná zmes sa zriedila vodou. Výsledná tuhá látka sa prefiltrovala, premyla sa vodou a vysušila, čím sa poskytol *N*-acetyl-dimetyl-oxindol ako oranžová tuhá látka (1,9 g, 84 %).

Roztok *N*-acetyl-dimetyl-oxindolu (500 mg, 2,5 mmol) v 3 mol/l roztoku kyseliny sírovej (7 ml) a THF (7 ml) sa refluxoval počas 4 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes zriedila s éterom. Éterová vrstva sa premyla vodou a soľankou, vysušila (síranom horečnatým), prefiltrovala a skoncentrovala sa za vákuu. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (eluent: 30 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytol dimetyl-oxindol ako červená tuhá látka (22,8 mg, 57 %).

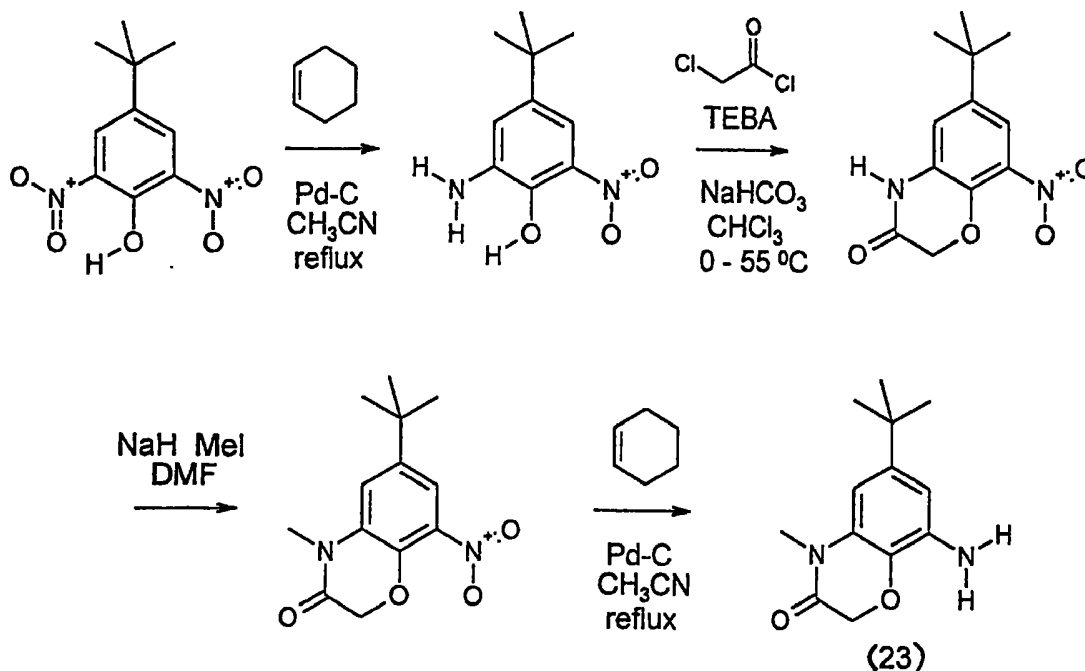
Roztok dimetyl-oxindolu (220 mg, 1,4 mmol) v toluéne (5 ml) sa opracoval s 65 % hmotnostných Red-Al roztokom v toluéne (0,64 ml, 2,05 mmol) pri 80 °C. Po premiešavaní pri 100 °C počas 4 hodín sa reakcia sa zastavila s 1 mol/l roztokom hydroxidu sodného. Organická vrstva sa separovala, premyla sa vodou a soľankou, vysušila (síranom sodným), prefiltrovala a skoncentrovala sa za vákua. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (eluent: 25 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytol dimetyl-indolín ako svetlo modrý olej (121 mg, 60 %).

Roztok dimetyl-indolínu (65 mg, 0,44 mmol) a trietylamínu (0,12 ml, 0,88 mmol) v suchom dichlórmetáne (3 ml) sa opracoval s acetyl-chloridom (0,05 ml, 0,66 mmol) pri 0 °C. Zmes sa ponechala zahriať sa na laboratórnu teplotu a premiešavala sa počas 16 hodín. Potom sa reakcia zastavila s vodou a produkt sa extrahoval do éteru. Organická vrstva sa premyla vodou a soľankou, vysušila (síran sodný) prefiltrovala a skoncentrovala sa za vákua. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (eluent: 30 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytol *N*-acetyl-dimetyl-indolín ako svetlo žltý olej (68 mg, 82 %).

Roztok *N*-acetyl-dimetyl-indolínu (65 mg, 0,34 mmol) v kyseline octovej (2 ml) sa opracoval s dymivou kyselinou dusičnou (24 µl, 0,57 mmol) pri laboratórnej teplote a výsledná zmes sa premiešavala počas 1 hodiny. Reakcia sa zastavila s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a produkt sa extrahoval do EtOAc. Organická vrstva sa premyla vodou a soľankou, vysušila (síran sodný), prefiltrovala a skoncentrovala sa za vákua. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie v silikagéli (eluent: 50 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytol požadovaný nitrovaný indolín ako svetlo oranžová tuhá látka (66 mg, 67 %).

Zmes *N*-acetyl-3,3-dimetyl-5-nitroindolínu (64 mg, 0,27 mmol), mravčanu amónneho (86 mg, 1,36 mmol) a 10 % hmotnostných paládia na uhlíku (5 mg) v MeOH (5 ml) sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez malú vrstvu infuzóriovej hlinky. Filtrát sa skoncentroval za vákua. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie na silikagéli (eluent: 50 % hmotnostných EtOAc v hexánoch), čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 22 ako biela tuhá látka (48 mg, 87 %).

Príklad 23

8-Amino-6-*tert*-butyl-3-oxo-4-*N*-metylbenzoxazín

Do roztoku 4-*tert*-butyl-2,6-dinitrofenolu (3,15 g, 13,13 mmol) rozpusteného v 100 ml acetonitrilu sa pridal mravčan amónny (5,0 g, 78,8 mmol) a 10 % hmotnostných paládia na uhlíku (1,0 g). Zmes sa refluxovala počas 20 minút, potom sa ponechala ochladiť sa a prefiltrovala sa cez infuzóriovú hlinku. Zvyšok sa premyl s EtOAc a spojené organické fázy sa odparili za vákua. Zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne a prefiltroval cez malú vrstvu silikagélu. Po odstránení rozpúšťadla za vákua sa získal 2-amino-4-*tert*-butyl-6-nitro-fenol ako hrdzavo-červená tuhá látka (4,86 mmol; 37 % výťažok).

Do roztoku 2-amino-4-*tert*-butyl-6-nitrofenolu (258 mg, 1,23 mmol) a benzyltrietylamiórium chloridu (280 mg, 1,23 mmol) v 5 ml chloroformu sa pridal jemný práškový NaHCO₃ (413 mg, 4,92 mmol). Zmes sa ochladila na 0 °C a po kvapkách sa pridal α-chlóracetyl-chlorid (0,12 ml, 1,47 mmol) v 1,5 ml chloroformu pomocou striekačky počas 15 minút. Keď bolo pridávanie úplné, zmes sa ponechala premiešavať sa pri 0 °C počas 1 hodiny. Potom sa ponechala zahriať sa na okolitú teplotu a nakoniec sa jemne refluxovala počas 6 hodín. Výsledná surová oranžová zmes sa ponechala ochladiť, potom sa prefiltrovala cez infuzóriovú hlinku, čím sa odstránila biela zrazenina, ktorá sa dobre premyla s väčším množstvom chloroformu. Po

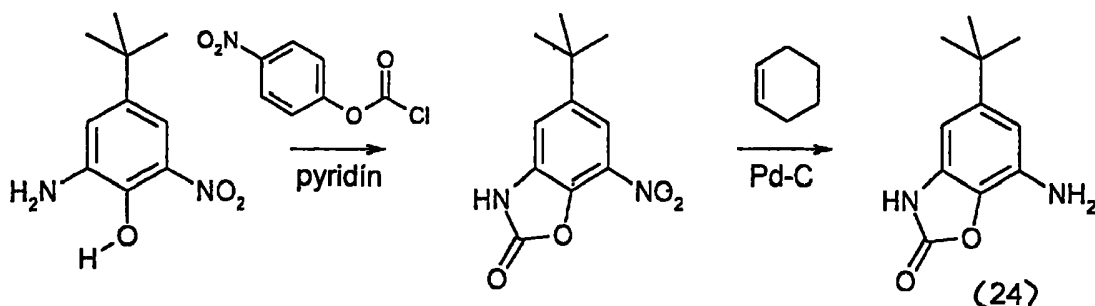
odstránení rozpúšťadla za vákua sa olejovitý zvyšok opracoval s vodou (40 ml) a premiešaval sa špachtľou, pričom sa tvorila žltá zrazenina. Tento čistý 6-*tert*-butyl-8-nitro-3-oxo-benzoxazín sa prefiltraval, vysušil sa najprv pod prúdom vzduchu, potom za vákua (1,05 mmol; 85 %).

Do roztoku 6-*tert*-butyl-8-nitro-3-oxo-benzoxazínu (51 mg, 0,20 mmol) v 3,5 ml DMF pri 0 °C sa pridal hydrid sodný (10 mg, 60 % hmotnostných v minerálnom oleji; 0,24 mmol) jedným podielom. Po 20 minútach sa pomocou striekačky pridal metyljodid (20 µl, 0,24 mmol). Zmes sa ponechala zahriať sa pomaly na okolitú teplotu počas noci. Surová zmes sa zastavila s nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho a extrahovala sa s EtOAc (3x 10 ml). Spojené organické fázy sa premyli vodou, potom soľankou, potom sa vysušili nad síranom sodným. Filtrácia a odstránenie rozpúšťadiel za vákua poskytlí 6-*tert*-butyl-8-nitro-3-oxo-4-*N*-metylbenzoxazín (100%).

6-*tert*-butyl-8-nitro-3-oxo-4-*N*-metylbenzoxazín (53 mg, 0,2 mmol) sa rozpustil v 12,5 ml acetonitrilu. Pridal sa cyklohexén (0,20 ml, 2,0 mmol) a 10 % hmotnostných paládium-na-uhlíku (75 mg). Zmes sa refluxovala počas 1 hodiny, potom sa ochladila na okolitú teplotu a prefiltrovala cez infuzórovú hlinku. Zvyšok sa premyl s EtOAc a spojené organické fázy sa odparili za vákua, čím sa poskytne látka z názvu Príkladu 23 (100 %).

Príklad 24

7-Amino-5-*tert*-butyl-3*H*-benzoxazol-2-ón



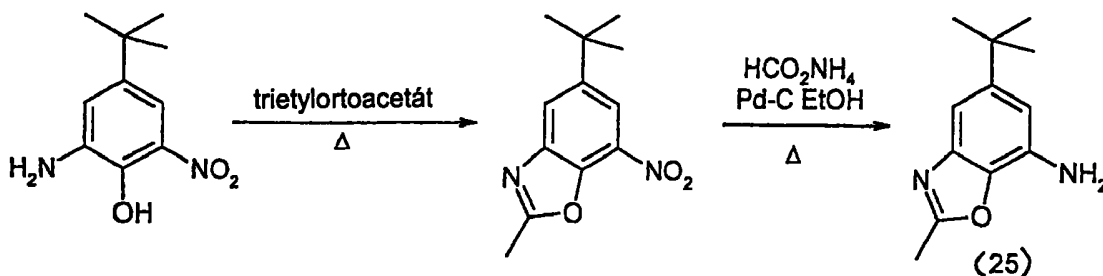
Do roztoku 2-amino-4-*tert*-butyl-6-nitrofenolu (300 mg, 1,43 mmol) a pyridínu (0,30 ml) v dichlórmetáne (30 ml) sa pridá 4-nitrofenyl-chlórmmravčan (280

mg, 1,39 mmol). Zmes sa premiešavala počas 24 hodín. Výsledný roztok sa premyl vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2x 20 ml), vysušil sa nad tuhým síranom horečnatým a skoncentroval sa na oranžovú tuhú látku. Kolónová chromatografia (silikagél, eluent 40 % hmotnostných EtOAc/petroléter) poskytla 5-*tert*-butyl-7-nitro-3*H*-benzoxazol-2-ón (70 %).

5-*tert*-butyl-7-nitro-3*H*-benzoxazol-2-ón (200 mg, 0,9 mmol) sa rozpustil v EtOH (10 ml). Pridal sa cyklohexén (4 ml) a 10 % hmotnostných paládia na uhlíku (50 mg). Zmes sa refluxovala počas 3 hodín, potom sa ochladila na okolitú teplotu a prefiltrovala cez infuzórovú hlinku. Kolónová chromatografia (silikagél, eluent = 25 % hmotnostných EtOAc/petroléter) poskytla látku z názvu Príkladu 24 (70 %).

Príklad 25

7-Amino-5-*tert*-butyl-2-metylbenzoxazol

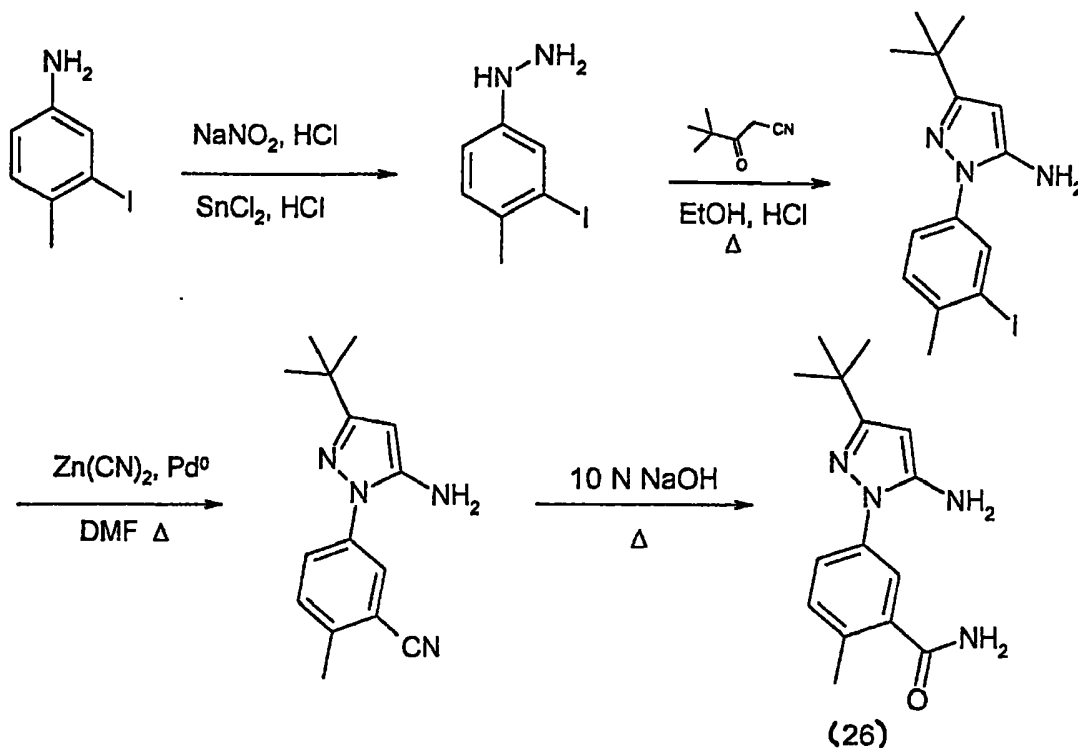


2-Amino-4-*tert*-butyl-6-nitrofenol sa rozpustil v trietyl-ortoacetáte (10 ml). Reakčná zmes sa premiešavala počas noci pri 100 °C. Odparenie prchavých látok za vákua poskytlo 5-*tert*-butyl-2-metyl-7-nitrobenzoxazol (110 mg).

5-*tert*-butyl-2-metyl-7-nitrobenzoxazol (100 mg 0,4 mmol) sa rozpustil v EtOH (20 ml). Pridal sa katalyzátor (10 % hmotnostných Pd/C, 100 mg) po čom nasledoval mravčan amónny (160 mg, 0,3 mmol). Výsledná heterogénna zmes sa premiešavala pri 100 °C počas 1 hodiny. Filtrácia, po ktorej nasledovalo odparenie poskytlo látku z názvu Príkladu 25 (85 mg).

Príklady 26 až 29 uvádzajú príklad syntézy štyroch heteroarylových amínov, ktoré sa môžu používať ako medziprodukty IV v Spôsoboch A až C (Všeobecné spôsoby syntézy) na prípravu látky vzorca I alebo Ia.

Príklad 26

5-(5-Amino-3-*tert*-butylpyrazol-1-yl)-2-metylbenzamid

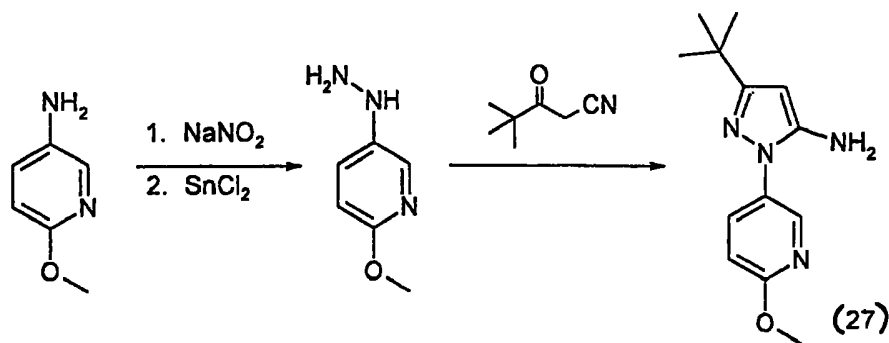
3-jód-4-metylfenyl-amín (10 g, 43 mmol) sa rozpustil v 6 mol/l HCl (40 ml). ochladenej na 0°C a prudko sa premiešaval počas postupu. Dusitan sodný (2,9 g, 1,03 ekviv.) sa rozpustil vo vode (5 ml) a tento roztok sa pridal do reakčnej zmesi po kvapkách. Po 30 minútach sa pridal dihydrát chloridu cínateho (22,8 g, 1 mol) v 6 mol/l HCl (100 ml) pomocou pridávacieho lievika a reakčná kaša sa premiešavala pri 0°C počas 3 hodín. Hodnota pH sa nastavila na 14 s vodným roztokom 40 % hmotnostných hydroxidu sodného a vodná zmes sa extrahovala s EtOAc (6x 50 ml), vysušila sa (MgSO_4), a skoncentrovala, čím sa poskytol 3-jód-4-metylfenylhydrazín (7 g, 57 %). Tento materiál sa používal priamo bez ďalšieho čistenia.

Roztok vyššie uvedeného fenyhydrazínu (5,08 g, 99 mmol) a 4,4-dimetyl-3-oxopentánitridu (3,06 g, 1,1 ekviv.) v EtOH (100 ml), ktorý obsahuje konc. HCl (3 ml) sa refluxoval počas 17 h, potom sa ochladil na laboratórnu teplotu. Hodnota pH sa nastavila na 14 s vodným roztokom 40 % hmotnostných hydroxidu sodného. Vodná zmes sa extrahovala s EtOAc, (3x 50 ml), vysušila (MgSO_4), a skoncentrovala sa, čím sa poskytol 5-*tert*-butyl-2-(3-jód-4-metyl-fenyl)-2H-pyrazol-3-ylamín (6,3 g, 86 %). Tento materiál sa používal priamo bez ďalšieho čistenia.

5-*terc*-butyl-2-(3-jód-4-metyl-fenyl)-2*H*-pyrazol-3-ylamín (2 g, 5,6 mmol) sa spojil s kyanidom zinočnatým (397 mg, 0,6 ekviv.) a tetrakis(trifenylfosfín) paládium(0) (325 mg, 5 mol %) v deoxygenovanom dimetylformamide (10 ml). Výsledná žltá kaša sa zahrievala pri 100 °C počas 4 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu, zriedila sa so soľankou a 2 mol/l HCl. Vodná zmes sa extrahovala s EtOAc (6x 10 ml), vysušila sa (MgSO₄) a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej chromatografie elúciou s roztokom 20 % hmotnostných EtOAc/petroléter, čím sa poskytlo 1,3 g (91 %) požadovaného nitrilu.

Vyššie uvedený nitril (150 mg, 0,6 mmol) v EtOH (5 ml) sa zahrieval na 100 °C v prítomnosti 10 mol/l NaOH počas 2 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu, neutralizovala sa s 50 % hmotnostných HCl, extrahovala sa s EtOAc (6x 10 ml), vysušila (MgSO₄) a skoncentrovala, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 26 (130 mg, 80 %).

Príklad 27

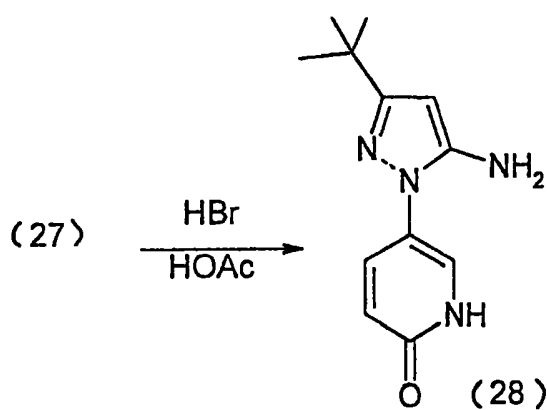


5-Amino-2-metoxypyridín (5,0 g, 40 mmol) sa rozpustil v 6 mol/l HCl (10 ml) ochladenej na 0 °C a prudko sa premiešaval počas postupu. Dusitan sodný (2,8 g, 41 mmol) sa rozpustil vo vode (10 ml) a tento roztok sa pridal k reakčnému roztoku. Po 30 minútach sa pridal dihydrát chloridu cínateho (52 g, 230 mmol) v 6 mol/l HCl (20 ml) a reakčná kaša sa premiešavala pri 0 °C počas 2,5 hodiny. Hodnota pH sa nastavila na 13 s vodným roztokom 40 % hmotnostných hydroxidu draselného. Pridal sa etyléter a zmes sa extrahovala s EtOAc (4x 70 ml), vysušila (MgSO₄) a skoncentrovala sa, čím sa poskytol 5-hydrazíno-2-metoxypyridín ako oranžová tuhá látka (5,1 g).

Roztok 5-hydrazíno-2-metoxypyridínu (2,5 g, 18 mmol) a 4,4-dimetyl-3-oxo-

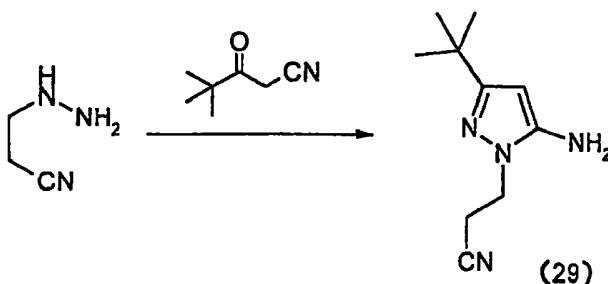
pentánnitrilu (2,3 g, 18 mmol) v toluéne (50 ml) sa refluxoval počas 17 hodín v banke vybavenej s Dean-Starkovým uzáverom, potom sa ochladil na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa čistil pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, elúciou zmesou 30 % hmotnostných EtOAc/petroléter, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 27 ako hnedá tuhá látka (3,5 g, 80 %).

Príklad 28

5-Amino-3-*tert*-butyl-1-(2-pyridón-5-yl)pyrazol

Do roztoku produktu z Príkladu 27 (0,6 g, 2,4 mmol) v kyseline octovej (3 ml) sa pridá 48 % hmotnostných HBr v kyseline octovej (3 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na 120 °C počas 15 minút, ochladila sa na laboratórnu teplotu, a hodnota pH sa nastavila na 7,5 s vodným roztokom 10 % hmotnostných hydroxidú sodného. Vodná zmes sa extrahovala s EtOAc (4x 15 ml), vysušila sa (MgSO_4) a skoncentrovala, čím sa poskytla hnedá tuhá látka. Látka z názvu Príkladu 28 (0,46 g, 82 %) sa získala po rekrystalizácii z éteru.

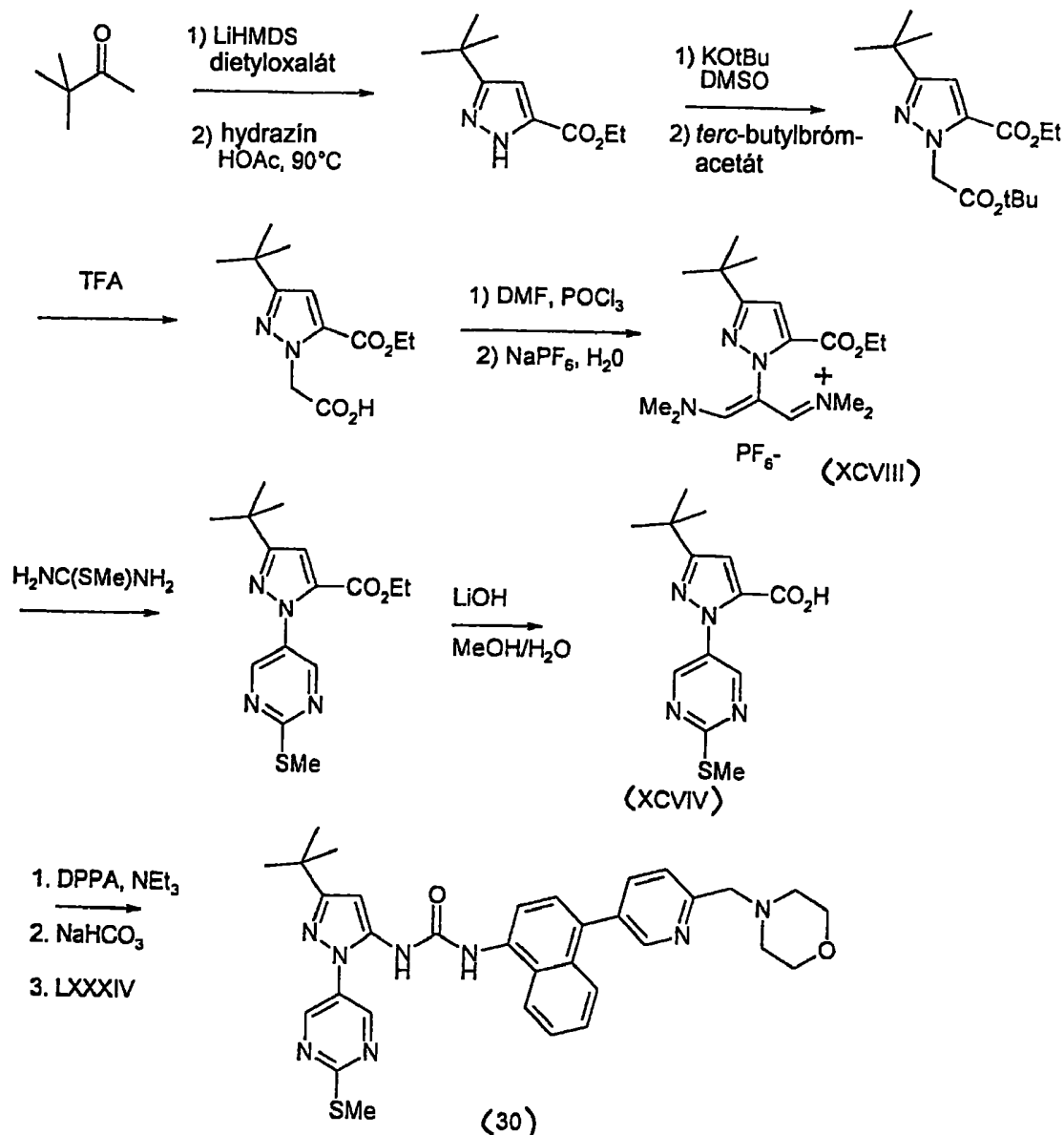
Príklad 29

5-Amino-3-*tert*-butyl-1-(2-kyanoetyl)pyrazol

Roztok 2-kyanoethylhydrazínu (3,0 g, 35 mmol) a 4,4-dimetyl-3-oxopentán-nitrilu (4,2 g, 34 mmol) v toluéne (50 ml) sa refluxoval počas 17 hodín v banke vybavenej s Dean-Starkovým uzáverom, potom sa ochladil na laboratórnu teplotu. Kaša sa prefiltrovala a filtrát sa skoncentroval. Kolónová chromatografia zvyšku na silikagéli elúciou s roztokom 50 % hmotnostných EtOAc/petroléter) poskytla látku z názvu Príkladu 29 ako bezfarebnú tuhú látku (2,6 g 40 %)

Príklad 30

1-[5-*tert*-butyl-2-(2-metyltiopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-{4-[6-(morfolín-4-yl)metyl]pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}močovina



Pinakolón (100 mmol) a dietyloxalát (120 mmol) sa rozpustili v THF (200 ml) ochladenom na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a opracovali sa s LiHMDS (120 mmol, 1 mol/l v THF). Ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa ponechala zahriať na laboratórnu teplotu. Po 2 hodinách sa prchavé látky odstránili a surový zvyšok sa rozpustil v ľadovej HOAc (200 ml). Pridal sa hydrazín monohydrát (110 mmol) a reakčná zmes sa umiestnila v $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ olejovom kúpeli a premiešavala sa počas noci. HOAc sa odstránila za zníženého tlaku a surový zvyšok sa rozpustil v vodnom roztoku NaHCO_3 , čím sa poskytol roztok s pH 6. Tuhé látky sa odfiltrovali, premyli sa vodou a vysušili, čím sa poskytol požadovaný pyrazolový ester (12,9 g, 66 %).

KO-*tert*-Bu (67 mmol) sa rozpustil v DMSO (120 ml). Jedným podielom sa pridal pyrazolový ester uvedený vyššie (12 g, 61 mmol) a reakčná zmes sa premiešavala počas 15 minút. Pridal sa *tert*-butyl-brómacetát (92 mmol) a reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 45 minút. DMSO sa odstránil za zníženého tlaku a surový zvyšok sa zriedil s ľadovou vodou a extrahoval sa s CH_2Cl_2 . Organické fázy sa spojili, vysušili nad MgSO_4 a skoncentrovali sa, čím zanechali izomérovú zmes pyrazolov ako oranžový olej (21 g). Požadovaný izomér sa izoloval ako olej pomocou silikagélovej chromatografie, elúciou s CH_2Cl_2 (13,3 g, 70 %).

Pyrazolový diester (13,3 g, 43 mmol) sa rozpustil v čistom TFA (150 ml) a premiešaval sa pri laboratórnej teplote počas 3 hodín. Prchavé látky sa odstránili a surový zvyšok sa zriedil s ľadovou vodou a extrahoval sa s CH_2Cl_2 , organické fázy sa spojili, premyli sa vodou, vysušili nad MgSO_4 a skoncentrovali, čím zanechali požadovanú karboxylovú kyselinu ako hustý olej, ktorý čiastočne kryštalizoval (10,2 g, 94 %).

Bezvodý DMF (282 mmol) sa ochladil na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a opracoval sa s POCl_3 (161 mmol). Po 5 minútach sa pridal vyššie uvedený pyrazolový derivát kyseliny octovej (10,2 g, 40 mmol) a suspenzia sa preniesla do $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ olejového kúpeľa. Reakčná zmes sa premiešavala počas 2 hodín, počas ktorých sa rozpustili všetky tuhé látky. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa reakčná zmes vyliala do premiešavaného roztoku NaPF_6 , (80 mmol) vo vode (400 ml). Keď zrážanie tuhej látky bolo úplné, odfiltrovala sa, premyla sa vodou a vysušila, čím sa poskytla požadovaná vinamidíniová soľ XCVIII (14,6 g, 78 %).

Soľ XCVIII uvedená vyššie (233 mg, 0,5 mmol) sa rozpustila v DMSO (10 ml) a opracovala sa so síranom *S*-metylizotiomočoviny (0,25 mmol) a K_2CO_3 (0,25 mmol). Reakčná zmes sa preniesla do 90 °C olejového kúpeľa a premiešavala sa počas 2 hodín. Prchavé látky sa odstránili za zníženého tlaku po tom, ako sa ponechala reakčná zmes ochladiť na laboratórnu teplotu. Zvyšok sa rozpustil v ľadovej vode a extrahoval sa s dietyléterom, organické fázy sa spojili, vysušili nad $MgSO_4$ a skoncentrovali sa, čím zanechali hnedú smolu. Požadovaný etylester sa čistil pomocou chromatografie na silikagélovej kolóne eluovaním so zmesou $CH_2Cl_2/EtOAc$ 1:1, čím sa poskytol žltý olej, ktorý kryštalizoval pri státi (157 mg, 98 %).

Ester uvedený vyššie (150 mg, 0,47 mmol) sa rozpustil v MeOH (4 ml) a vode (1 ml), opracoval sa s LiOH monohdrátom (0,7 mmol) a premiešaval sa pri laboratórnej teplote počas noci. Prchavé látky sa odstránili, zvyšok sa zriedil vodou, neutralizoval sa na pH 4 s roztokom 1 mol/l kyseliny sírovej. Tuhá látka sa odfiltrovala, premyla sa vodou a vysušila (113 mg, 82 %).

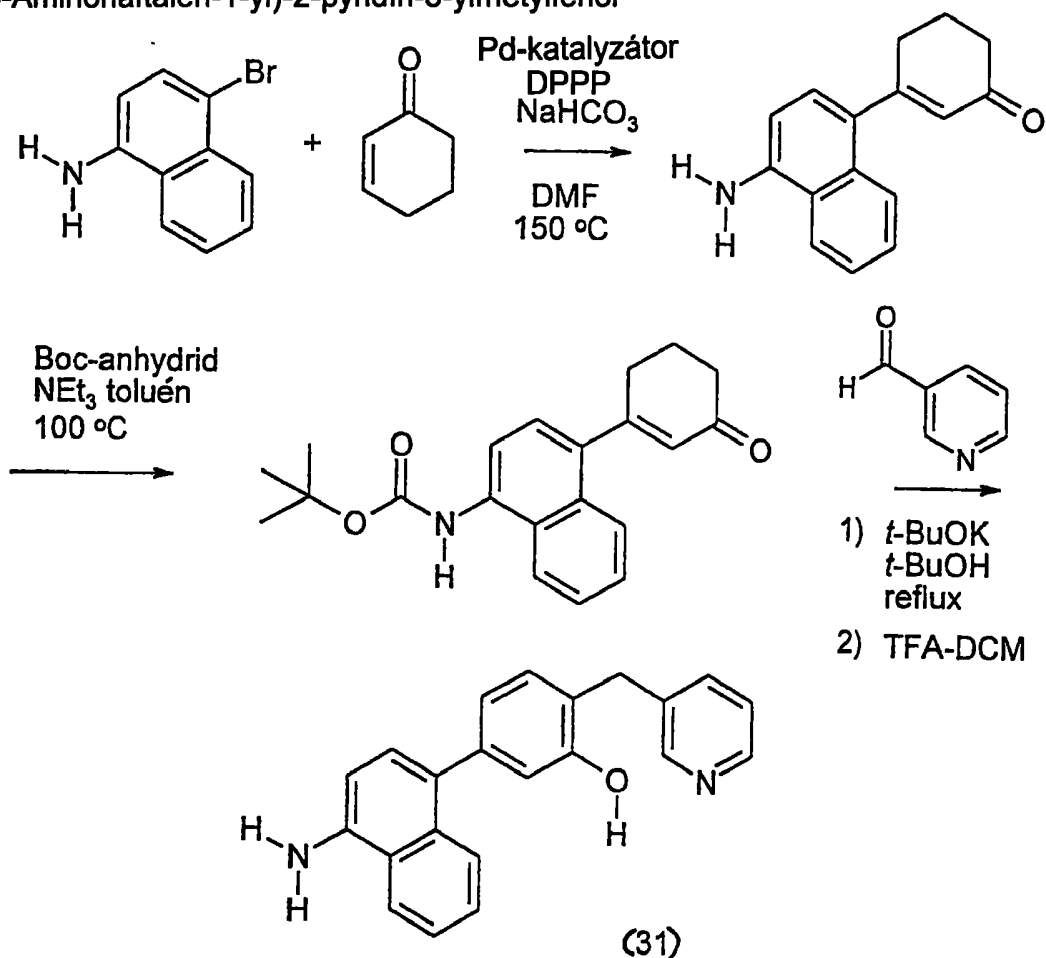
Výsledná karboxylová kyselina (105 mg, 0,36 mmol) sa suspendovala v benzéne (4 ml) a opracovala sa s trietylaminom (0,61 mmol). Výsledný roztok sa opracoval s difenylfosforyl-azidom (DPPA) (0,54 mmol) a ponechal sa premiešavať pri laboratórnej teplote počas 6 hodín. Organické fázy sa premyli s vodným roztokom $NaHCO_3$, vodou, vysušili sa nad $MgSO_4$ a prefiltrovali. Výsledný roztok sa opracoval s LXXXIV (Príklad 4) (115 mg, 0,36 mmol) a reakčná zmes sa umiestnila v 90 °C olejovom kúpeli počas 1 hodiny. Prchavé látky sa odstránili a surový zvyšok sa čistil na dvoch preparatívnych TLC platniach eluovaním s $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 30 ako špinavobiela tuhá látka (61 mg, 28 %).

Nahradením síranu 5-metylizotiomočoviny používaného v reakcii s XCVIII, sa môžu získať iné substituované pyrimidíny zodpovedajúce XCVIV. Napríklad, použitím acetamidín-hydrochloridu by sa mohol poskytnúť 2-metylpyrimidínový analóg XCVIV. Síran *O*-metylizotiomočoviny a guanidín-karbonát by poskytli 2-metoxypyrimidínový a 2-aminopyrimidínový analóg. nahradením síranu *S*-metylizotiomočoviny s hydrazín-monohdrátom alebo *N*-metylhydrazínom, sa môže získať pyrazol-4-ylový alebo 1-metylpyrazol-4-ylový kruh namiesto substituovaného pyrimidínu v XCVIV. Každý z týchto analógov XCVIV sa môže použiť tak, ako je opísané vyššie, čím sa poskytnú zodpovedajúce analógy látky 30.

Príklady 31 až 36 uvádzajú príklady syntéz substituovaných naftylamínov, ktoré sa môžu používať ako medziprodukty VI (D' -NH₂), ako je opísané v Spôsoboch B a C vo Všeobecných spôsoboch syntézy na prípravu rôznych látok podľa tohto vynálezu.

Príklad 31

5-(4-Aminonaftalén-1-yl)-2-pyridín-3-ylmetylfenol



Do banky obsahujúcej roztok 2,0 g 1-amino-4-brómnaftalénu (9,0 mmol; 1 ekviv.) v 70 ml DMF sa pridá 1,75 ml 2-cyklohexén-1-ón (18,0 mmol; 2,0 ekviv.), 2,3 g hydrogenuhličitanu sodného (27,0 mmol; 3,0 ekviv.) a 186 mg 1,3-bis(difenylofosfíno)propánu (dppp; 0,45 mmol; 0,05 ekviv.). Cez zmes sa prebublal prúd suchého plynného dusíka počas 15 minút, potom sa pridalo 316 mg chloridu bistrifenylofosfíno)paládnateho (0,45 mmol, 0,05 ekviv.) a banka sa uzavrela. Zmes sa zahrievala pri 150 °C počas 8 hodín, potom sa ochladila na okolitú teplotu, zriedila sa s EtOAc (150 ml) a prefiltrovala cez infuzóriovú hlinku. Zmes sa premyla vodou,

potom soľankou. Organická vrstva sa vysušila (MgSO_4), prefiltrovala a skoncentrovala sa. Surový olej sa čistil pomocou kolónovej chromatografie na SiO_2 použitím zmesi 10 až 50 % hmotnostných EtOAc v hexánoch ako eluentov, čím sa poskytli 2,0 g hustej kvapaliny pozostávajúcej z 3-(4-aminonaftalén-1-yl)cyklohex-2-enón a DMF (molový pomer 1:2; 5,22 mmol naftylamínu; 58 % teoretický výťažok).

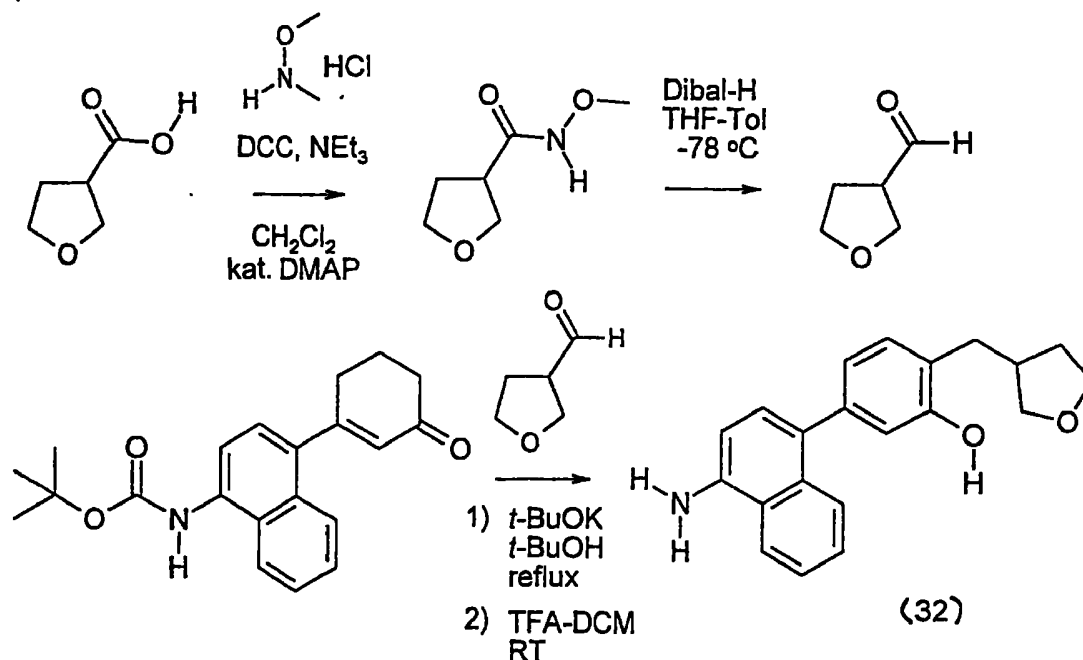
Do roztoku 4,0 g zmesi 3-(4-aminonaftalén-1-yl)cyklohex-2-enón:DMF (1:2; 10,4 mmol; 1 ekvív.) v 50 ml toluénu sa pridalo 2,72 g di-*tert*-butyl-dikarbonátu (12,5 mmol; 1 až 2 ekvív.) a 1,5 ml trietylamínu (10,4 mmol; 1 ekvív.). Zmes sa zahrievala na 100 °C počas noci, potom sa ochladila na okolitú teplotu. Reakčná zmes sa premyla s vodným roztokom 0,1 % hmotnostného HCl (2x 50 ml), vodou, soľankou, vysušila sa (MgSO_4), prefiltrovala a skoncentrovala sa. Zrazenina surového produktu sa premyla s 10 % hmotnostných EtOAc v hexáne, čím sa po filtrácii poskytlo 2,5 g požadovaného *tert*-butyl-karbamátu (7,4 mmol; 71 % teoretický výťažok).

Do roztoku 186 mg vyššie uvedeného *tert*-butyl-naftyl-karbamátu (0,55 mmol; 1 ekvív.) v 1,6 ml bezvodého *tert*-butanolu sa pridalo 52 μl pyridín-3-karboxaldehydu (0,55 mmol; 1 ekvív.) a 1,65 ml roztoku (*tert*-butoxidu draselného 1,0 mol/l; 1,32 mmol; 3 ekvív.). Zmes sa zahrievala pod refluxom počas noci, potom sa ochladila. Pridal sa MeOH (5 ml) a roztok HCl v dioxáne (4,0 mol/l), kým pH nebolo asi 1, reakčná zmes sa potom premiešavala počas 1,5 hodiny pri okolitej teplote. Reakcia v zmesi sa potom zastavila s nasýteným NaHCO_3 vodným roztokom a zmes sa extrahovala s EtOAc (2x 50 ml). Vodná vrstva sa opracovala s 4 mol/l NaOH vodným roztokom, kým pH nebolo asi 12 a extrahovala sa ešte 2 krát. Spojené organické extrakty sa premyli so soľankou, vysušili sa (MgSO_4), prefiltrovali a skoncentrovali, čím sa poskytla zmes surového produktu, vrátane naftylamínu ešte stále chráneného ako karbamát. Zvyšok sa teda rozpustil v dichlórmetáne (3 ml), opracoval sa s 2 ml TFA a nechal premiešavať počas víkendu pri okolitej teplote. Reakcia v zmesi sa zastavila a zmes sa neutralizovala s nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , extrahovala sa s dichlórmetánom (3x 50 ml), vysušila (MgSO_4) a prefiltrovala sa. Prchavé látky sa odstránili za vákua a surový produkt sa čistil pomocou kolónovej chromatografie na SiO_2 použitím zmesi 50 až 100 % hmotnostných EtOAc v hexáne ako eluenta, čím sa poskytlo 35 mg (0,11 mmol; 20

% teoretického výťažku) látky z názvu Príkladu 31.

Príklad 32

5-(4-Aminonaftalén-1-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)fenol



Do roztoku 3,16 g kyseliny tetrahydro-3-furoovej (27 mmol; 1 ekviv.) v 25 ml bezvodého dichlórmetánu sa pridá 7,85 g dicyklohexylkarbodiimidu (38 mmol; 1,4 ekviv.) a 4,54 ml trietylamínu (32,6 mmol; 1,2 ekviv.). Potom sa pridá hydrochlorid *N*-metyl-metanolamínu, po čom nasleduje 60 mg DMAP (4-dimetylamino)pyridínu. Nasledovala exotermická reakcia a pridalo sa ďalších 25 ml dichlórmetánu. Zmes sa premiešavala pri okolitej teplote počas noci, potom sa prefiltrovala cez infuzórovú hlinku a skoncentrovala sa. Zvyšok sa opracoval s éterom a biela tuhá látka sa odfiltrovala a odstránila. Z materského lúhu sa odstránilo rozpúšťadlo a zvyšok sa čistil pomocou kolónovej chromatografie na SiO₂ použitím zmesi 15 až 25 % hmotnostných EtOAc v hexánoch ako eluenta, čím sa poskytne požadovaný amid ako bezfarebný olej (55 % teoretického výťažku), ktorý ešte obsahoval 10 % hmotnostných dicyklohexyl-močoviny. Tento produkt sa používal bez ďalšieho čistenia v nasledujúcej reakcii.

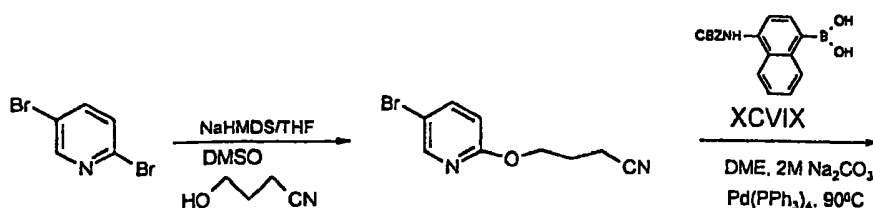
Do roztoku 1,0 g vyššie uvedeného amidu (6,28 mmol; 1 ekviv.) v 60 ml bezvodého THF pri -78 °C sa po kvapkách pomocou striekačky pridalo 12,6 ml 1,0 mol/l DIBAL-H roztoku v toluéne (12,6 mmol; 2,0 ekviv.). Po premiešavaní 30 minút

pri -78 °C sa reakcia v zmesi zastavila s 50 ml MeOH a 50 ml vody. Reakčná zmes sa preniesla do oddeľovacieho lievika a pridalo sa 250 ml éteru. Pridal sa 1 mol/l HCl vodný roztok, kým sa všetky tuhé látky nerozpustili. Vrstvy sa separovali a vodný podiel sa extrahoval ďalej s 2x 100 ml éteru. Spojené organické fázy sa premyli s nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, potom soľankou, vysušili sa nad Na₂SO₄, prefiltrovali a skoncentrovali sa. Surový produkt sa čistil pomocou chromatografie na silikagéli použitím zmesí 0 až 5 % hmotnostných MeOH v dichlórmetáne ako eluenta. Požadovaný 3-tetrahydrofuraldehyd sa získal ako veľmi prchavý, znečistený bezfarebný olej (200 mg).

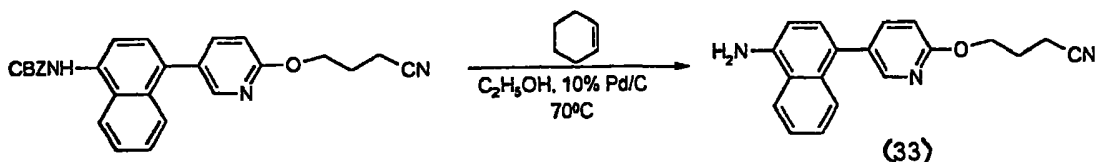
Do roztoku 200 mg *tert*-butyl-naftyl-karbamátu (0,59 mmol; 1 ekviv.) v 1,6 ml bezvodého *tert*-butanolu sa pridalo 200 mg 3-tetrahydrofuraldehydu pripraveného vyššie (prebytok) a 1,78 ml roztoku *tert*-butoxidu draselného v *tert*-butanole (1,0 mol/l; 1,78 mmol; 3 ekviv.). Zmes sa zahrievala na 40 °C počas noci, potom sa ochladila a reakcia sa zastavila s NH₄Cl nasýteným vodným roztokom. Produkt sa extrahoval so zmesou dichlórmetán/metanol (3x 100 ml). Spojené extrakty sa premyli so soľankou, vysušili nad MgSO₄, a skoncentrovali sa. ¹H NMR analýza ukázala, že sa spotrebovalo len 10 % hmotnostných enónu. Zvyšok (300 mg) sa rozpustil v 4,0 ml dichlórmetánu a opracoval sa s 4 ml 1:1 zmesi dichlórmetán:TFA. Zmes sa premiešavala počas 1,5 hodiny, potom sa neutralizovala s nasýteným NaHCO₃ vodným roztokom, alkalizovala sa s 4 mol/l NaOH roztokom a extrahovala so zmesou dichlórmetán/metanol (3x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyli so soľankou, vysušili (MgSO₄) a prefiltrovali a skoncentrovali sa. Surový produkt sa čistil pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli použitím zmesí 10 až 50 % hmotnostných EtOAc v hexáne ako eluentov, čím sa poskytla látka z názvu Príkladu 32 (35 mg 0,11 mmol, 19 % teoretického výťažku).

Príklad 33

4-[5-(4-Aminonaftalén-1-yl)pyridín-2-yloxy]butyronitril



pokračovanie



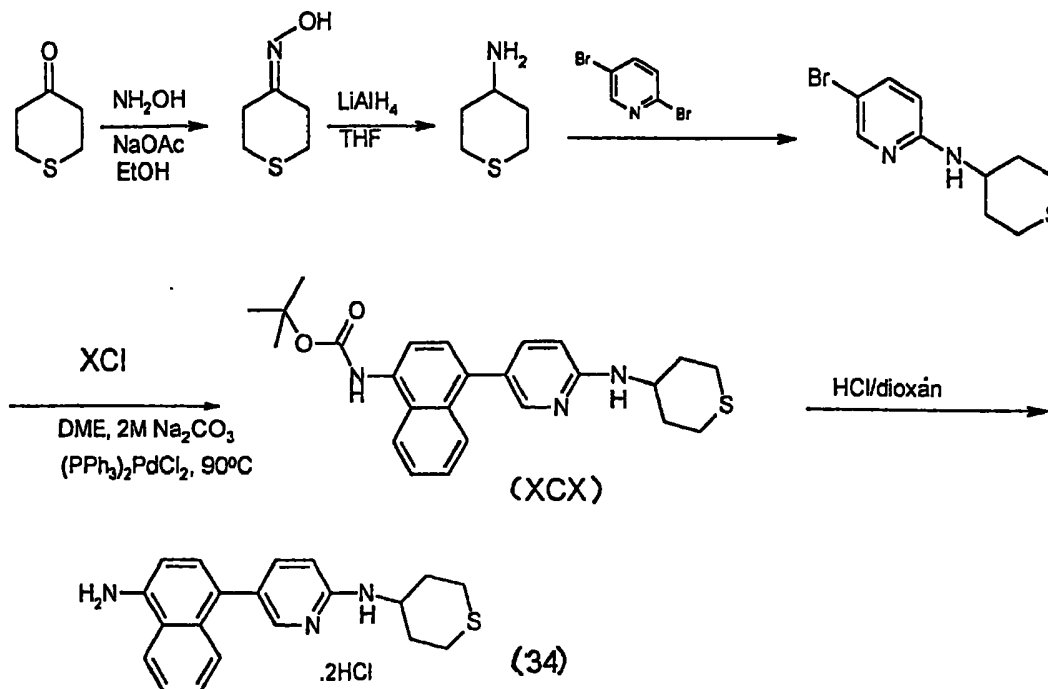
Do 2,5-dibrómpyridínu (500 mg, 2,1 mmol) a 3-kyano-1-propanolu (270 mg, 3,1 mmol) v DMSO (2 ml) sa pridal 1 mol/l hexametyldisilazid sodný (2,1 ml, 2,1 mmol). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas noci. Do reakčnej zmesi sa pridal EtOAc a zmes sa premyla s vodou (2x 10 ml). EtOAc frakcia sa vysušila nad bezvodým síranom sodným a odparila sa na rotačnej odparke. Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli použitím roztoku 40 % hmotnostných EtOAc/hexánoch, čím sa poskytlo 200 mg 5-bróm-2-kyanopropoxyloxypridínu ako bledožltá tuhá látka (39,3 %).

Do vyššie uvedených medziproduktov (100 mg, 0,4 mmol) a CBZ-chránenej kyseliny naftylboritej XCVIX (pripravenej ako je opísané pre Boc-analóg XCI v Príklade 17) (200 mg, 0,62 mmol) v DME (4 ml) sa pridal roztok 2 mol/l uhličitanu sodného (2 ml). Roztok sa prečistil s dusíkom počas 10 minút a pridal sa tetrakis-trifenylofosfín paládia (20 mg). Reakčná zmes sa zahriala na 90 °C počas 48 hodín a potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Do reakčnej zmesi sa pridal EtOAc a zmes sa premyla vodou (2x 10 ml). EtOAc frakcia sa vysušila nad bezvodým síranom sodným, prefiltrovala a skoncentrovala sa. Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli eluovaním so zmesou 40 % hmotnostných EtOAc/hexány, čím sa poskytlo 70 mg produktu (39 %).

Do vyššie uvedeného kopulovaného produktu (70 mg, 0,16 mmol) v EtOH (5 ml) sa pridal cyklohexén (263 mg, 3,2 mmol) a 10 % hmotnostných Pd/C (20 mg). Reakčná zmes sa zahrievala pod dusíkom počas noci a ochladila sa na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez infuzóriovú hlinku, premyla sa s MeOH a skoncentrovala sa. Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli eluovaním so zmesou 50 % hmotnostných EtOAc/hexány, čím sa poskytlo 15 mg látky z názvu Príkladu 33 (31 %).

Príklad 34

[5-(4-Aminonafalén-1-yl)pyridín-2-yl]-(tetrahydrotiopyrán-4-yl)-amín dihydrochlorid



Do tetrahydro-1,4-tiopyrónu (2,0 g, 17,2 mmol) a hydroxylamínu hydrochloridu (2,0 g, 28,7 mmol) v EtOH (10 ml) sa pridali trihydrát octanu sodného (4,0 g, 29,4 mmol) v 20 ml vody. Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom počas 3 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu a skoncentrovala sa na 15 ml na rotačnej odparke. Zvyšok sa ochladil v ľadovom kúpeli a odfiltroval sa, čím sa poskytli 2,0 g oxímového produktu ako biela tuhá látka, t.t. 80 až 83 °C (88,7 %).

Do suchej banky, ktorá obsahuje THF (20 ml) a roztok 1 mol/l hydrid hlinitolítiny v dietyléteri (19 ml) pri laboratórnej teplote sa pridá oxím uvedený vyššie (500 mg, 3,82 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pod refluxom počas 3 hodín, ochladila sa na laboratórnu teplotu a reakcia prebytku LAH sa zastavila so zmesou ľad/voda. Extrakcia s EtOAc a skoncentrovanie poskytli 340 mg (76 %) požadovaného 4-aminotetrahydrotiopyránu.

Do vyššie uvedeného amínu (170 mg, 1,4 mmol) v suchom pyridíne (1 ml) sa pridali 2,5-dibrómpyridín (250 mg, 1,1 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva na 110 až 120 °C počas 5 dní. Reakčná zmes sa extrahovala s EtOAc, premyla sa vodou, vysušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala sa, čím sa poskytol surový produkt. Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chro-

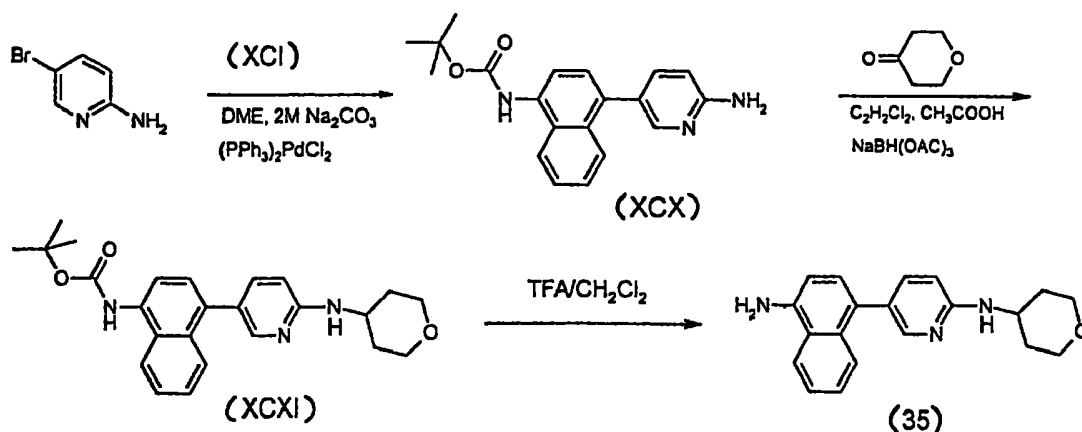
matografie na silikagéli použitím zmesi 30 % hmotnostných EtOAc/hexány ako eluenta, čím sa poskytlo 100 mg čistého produktu (33,3 %).

Do vyššie uvedeného medziproduktu (80 mg, 0,293 mmol) a BOC-chránenej kyseliny naftylboritej XCI (Príklad 17) (140 mg, 0,488 mmol) v DME (4 ml) sa pridal 2 mol/l uhličitan sodný (2 ml) a chlorid bis(trifenyfosfín)paládia (15 mg). Reakčná zmes sa zahrievala na 90 °C pod dusíkom počas 18 hodín a ochladila sa na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa extrahovala s EtOAc, premyla vodou, vysušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala sa, čím sa poskytol surový produkt. Surový produkt sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli použitím zmesi 30 % hmotnostných EtOAc/hexány ako eluenta, čím sa poskytlo 110 mg čistého produktu XCX (86,0 %)

Do XCX (35 mg, 0,08 mmol) v dioxáne (1 ml) sa pridal roztok 4 mol/l HCl/dioxán (0,6 ml). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 48 hodín. Pridanie dietyléru poskytlo produkt ako hydrochloridovú soľ, ktorá sa prefiltrovala, čím sa poskytlo 18 mg (55 %) látky z názvu Príkladu 34.

Príklad 35

[5-(4-Aminonaftalén-1-yl)pyridín-2-yl]-(tetrahydropyrán-4-yl)amín, dihydrochlorid



Do 2-amino-5-brómpyridínu (250 mg, 1,44 mmol) a BOC-chránenej kyseliny naftylboritej XCI (Príklad 17) (688 mg, 2,4 mmol) v 5 ml DME sa pridal roztok 2 mol/l uhličitanu sodného (2,5 ml) a chlorid bis(trifenyfosfín)paládia (30 mg). Reakčná zmes sa zahrievala pri 90 °C pod dusíkom počas 18 hodín a ochladila sa na labora-

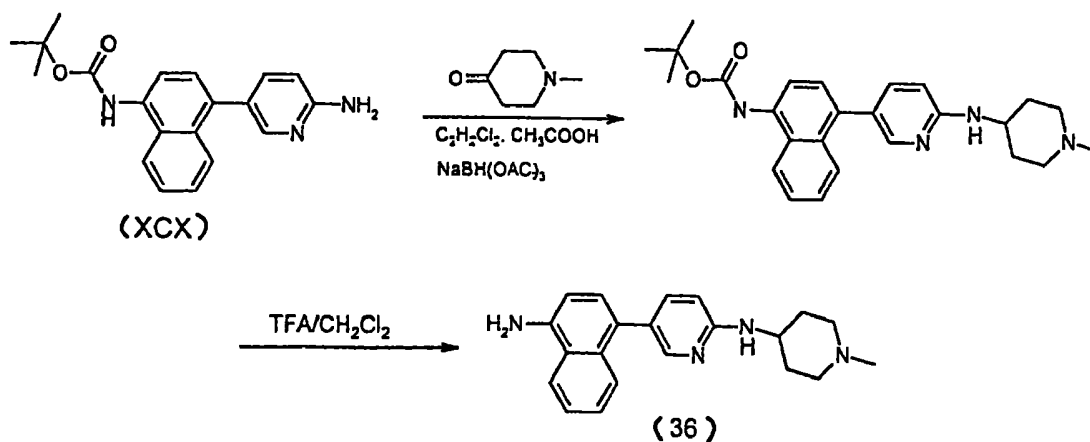
tórnú teplotu. Reakčná zmes sa extrahovala s EtOAc, premyla sa vodou, vysušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala sa. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli eluovaním so zmesou 40 % hmotnostných EtOAc/hexány, čím sa poskytlo 370 mg kopulovaného produktu XCX (76,4 %).

Do vyššie uvedeného medziproduktu (200 mg, 0,597 mmol) a tetrahydro-pyranónu (120 mg, 1,19 mmol) v dichlórétáne (5 ml) sa pridala ľadová kyselina octová (0,2 ml, 3,58 mmol) a triacetoxybórhydrid sodný (380 mg, 1,79 mmol). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 48 hodín a potom sa extrahovala s EtOAc, premyla s vodou, vysušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala sa. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli použitím zmesi 50 % hmotnostných EtOAc/hexány ako eluenta, čím sa poskytlo 120 mg XCXI (48,0 %).

Vyššie uvedený produkt XCX sa rozpustil v dichlórmetáne (3 ml) a opračoval sa s kyselinou trifluóroctovou (1 ml). Reakčná zmes sa premiešavala počas 3 hodín a skoncentrovala sa. Zvyšok sa rozpustil v EtOAc (20 ml), premyl sa roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušil sa nad bezvodým síranom sodným, skoncentroval sa, čím sa poskytlo 90 mg látky z názvu Príkladu 35 (98,5 %).

Príklad 36

[5-(4-Aminonaftalén-1-yl)pyridín-2-yl]-(1-metyl-piperidín-4-yl)amín



Do zmesi XCX (Príklad 35) (110 mg, 0,33 mmol) a 1-metyl-4-piperidónu (80 mg, 0,7 mmol) v dichlórétáne (6 ml) sa pridala ľadová kyselina octová (120 mg

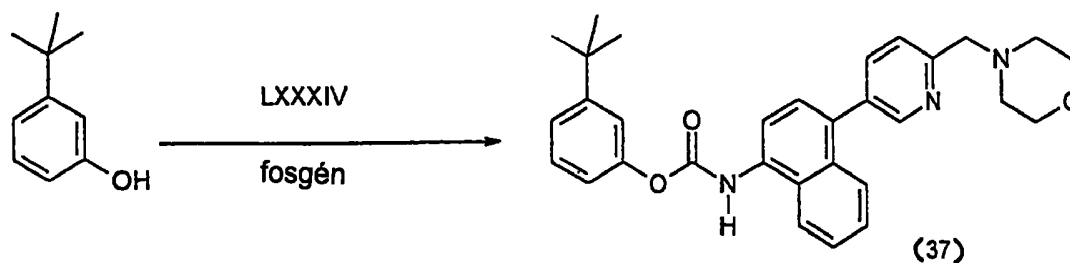
2,0 mmol) a triacetoxybórhydridu sodného (220 mg, 1,03 mmol). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 96 hodín a potom sa extrahovala s EtOAc, premyla sa vodou, vysušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala sa. Zvyšok sa čistil pomocou rýchlej kolónovej chromatografie na silikagéli použitím zmesi 10 % hmotnostných MeOH/CH₂Cl₂/0,1 % hmotnostného TEA ako eluenta, čím sa poskytlo 60 mg čistého produktu (42,0 %).

Vyššie uvedený produkt sa rozpustil v dichlórmetáne (3 ml) a opracoval sa s kyselinou trifluóroctovou (1 ml). Reakčná zmes sa premiešavala počas 2,5 hodiny a skoncentrovala sa, čím sa poskytlo 94 mg látky z názvu Príkladu 36 (100 %).

Príklad 37

Príklad 37 ilustruje syntézu zlúčeniny vzorca III, v ktorej E je O.

3-*tert*-Butylfenylester kyseliny [4-(6-morfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl]naftalén-1-yl]-karbámovej

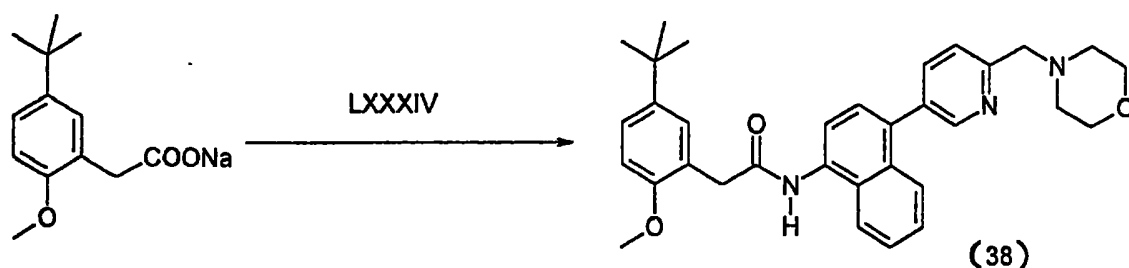


LXXXIV (Príklad 4) (100 mg, 0,31 mmol) sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml). Pridal sa rovnaký objem nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a dvojfázový roztok sa ochladil na 0 °C. Počas prídavku fosgénu (1,93 mol/l v toluéne, 0,40 ml) sa premiešavanie zastavilo. Bezprostredne potom sa premiešavanie obnovilo počas 15 minút, pričom reakčná zmes mala 0 °C. Vrstvy sa separovali, organická fáza sa vysušila nad tuhým síranom horečnatým, a skoncentrovala sa na približne 5 ml roztoku. Pridal sa 3-*tert*-butylfenol (100 mg, 0,67 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Reakčná zmes sa premiešavala pri laboratórnej teplote počas 19 hodín. Rýchla chromatografia použitím EtOAc ako eluenta poskytla 71 mg látky z názvu Príkladu 37.

Príklad 38

Príklad 38 ilustruje syntézu zlúčeniny vzorca III, v ktorej E je CH₂.

2-(5-*tert*-Butyl-2-metoxyfenyl)-*N*-[4-(6-morfolín-4-ylmetylpyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-acetamid



Látka LXXXIV (Príklad 4) (100 mg, 0,4 mmol) a sodná soľ kyseliny 5-*tert*-butyl-2-metoxyfenyloctovej (154 mg, 0,4 mmol) sa rozpustili v dichlórmétáne (15 ml). Pridal sa 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid, hydrochlorid, (172 mg, 0,9 mmol) a reakčná zmes sa premiešavala pri okolitej teplote počas 16 hodín. HPLC čistenie poskytlo 30 mg látky z názvu Príkladu 38.

Nasledujúce ďalšie príklady sa pripravili pomocou spôsobov analogických ako spôsoby opísané vyššie:

1-(2-*tert*-butyl-5-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*tert*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-(morfolín-4-ylmetyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina:

1-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(3-amino-5-*tert*-butyl-2-metoxyfenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina:

1-(3-*tert*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina:

1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-*tert*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

amid kyseliny 1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperidín-3-karboxylovej

1-(5-izopropyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*sek*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina:

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxymetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furán-3-ylamino)-metyl]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[4-(3-metoxy-fenyl-{piperazín-1-ylmetyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-{[(2-kyano-etyl)-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-{[(2-kyano-etyl)-pyridín-3-ylmetyl-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3yl)naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(1-oxo-tetrahydro-tiopyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-piperidín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-metoxymetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-pyridín-2-yl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(morfolín-4-karbonyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-{6-[(3-metoxy-propyl)-metyl-amino]-pyridín-3-yl}-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina

1-[4-(6-[[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina

1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxy-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(morfolín-4-karbonyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-yl)-acetamid

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-*N*-metyl-acetamid

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-2,2,2-trifluór-acetamid

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxo-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-metánsulfonamid.

Hodnotenie biologických vlastností

Inhibícia tvorby TNF v THP bunkách

Inhibícia tvorby cytokínov sa môže pozorovať pomocou merania inhibície TNF α v lipopolysacharidmi stimulovaných THP bunkách (napríklad pozri W. Prichett a spol., 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). Všetky bunky a činidlá boli zriedené v RPMI 1640 s fenolovou červenou a L-glutamínom, doplnené s ďalším L-glutamínom (celkom: 4 mmol/l), penicilínom a streptomycínom (po 50 jednotiek/ml) a fetálnym teľacím sérom (FBS, 3 % hmotnostné) (GIBCO, všetky koncentrácie sú konečné). Skúška sa uskutočňovala za sterilných podmienok; len prípravky testovanej látky boli nesterilné. Počiatočné zásobné roztoky boli pripravené v DMSO, po čom nasledovalo zriedenie do RPMI 1640 2-krát vyššie, než požadovaná konečná testovaná koncentrácia. Zlievajúce sa THP.1 bunky (2×10^6 buniek/ml, konečná koncentrácia; American Type Culture Company, Rockville, MD) sa pridali do 96 kalíškových s okrúhlym dnom polypropylénových kultivačných platní (Costar 3790; sterilné) obsahujúcich 125 μ l testovanej látky (2 krát koncentrovanej) alebo DMSO

vehikulum (kontrolná vzorka, blanky). Konečná DMSO koncentrácia nepresahovala 0,2 % hmotnostného. Bunková zmes sa nechala predinkubovať počas 30 minút, 37 °C, 5 % hmotnostných CO₂ pred stimuláciou s lipopolysacharidom (LPS; 1 µg/ml konečná koncentrácia; Siga L-2630, z *E. coli* serotypu 0111.B4; uskladnené ako 1 mg/ml zásobný roztok v endotoxínovo tienenej destilovanej H₂O pri -80 °C). Blanky (nestimulované) dostali H₂O vehikulum; konečný inkubačný objem bol 250 µl. inkubácia počas noci (18 až 24 hodín) pokračovala, ako je opísané vyššie. Skúška sa ukončila centrifugovaním platní 5 minút, laboratórna teplota, 1600 ot./min. (400x g); supernatanty sa preniesli do čistých 96 kalíškových platní a uložili sa pri -80 °C do analýzy na ľudský TNF α pomocou komerčne dostupného ELISA kitu (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA). Údaje sa analyzovali pomocou nelineárnej regresie (Hillova rovnica), čím sa generovala krivka odozvy na dávku použitím SAS Software System (SAS institute, Inc., Cary, NC). Vypočítaná IC₅₀ hodnota je koncentráciou testovanej látky, ktorá spôsobila 50 % pokles maximálnej TNF α tvorby.

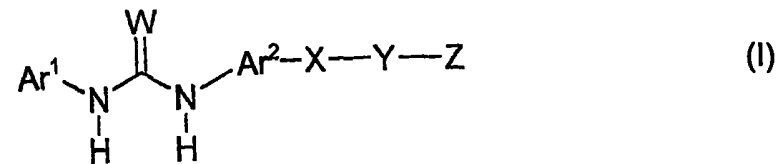
Boli vyhodnotené reprezentatívne látky zo syntetických príkladov uvedených vyššie a v Tabuľke 1 a všetky mali v tejto skúške IC₅₀ < 10 µmol/l.

Inhibícia iných cytokínov

Pomocou podobných spôsobov použitím monocytických buniek periférnej krvi príslušne stimulovaných, a komerčne dostupných ELISA kitov pre konkrétny cytokín, sa môže demonštrovať inhibícia IL-1 β , GM-CSF, IL-6 a IL-8 (napríklad pozri J.C. Lee a spol., 1988, *Int. J. Immunopharmacol*, 10, 835).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Protizápalové látky všeobecného vzorca I



kde

Ar¹ je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z pyrolu, pyrrolidínu, pyrazolu, imidazolu, oxazolu, tiazolu, furánu a tiofénu; kde Ar¹ môže byť substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar² je fenyl, naftyl, chinolín, izochinolín, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolín, tetrahydroizochinolín, benzimidazol, benzofurán, indanyl, indenyl alebo indol, ktoré sú voliteľne substituované nula až tromi R² skupinami;

X je:

C₅₋₈-cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný 0 až 2 oxoskupinami alebo 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylaminoreťazcami;

fenyl, furán, tiofén, pyrol, imidazolyl, pyridín, pyrimidín, pyridinón, dihydropyridinón, maleimid, dihydromaleimid, piperidín, piperazín alebo pyrazín, každý voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxylom, hydroxylom, nitrilom, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, S(O), S(O)₂ alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 2 oxoskupinami a jedným alebo viacerými C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, ktoré môžu byť substituované jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, pyridín, pyrimidín, pyridazín, imidazol, furán, tiofén, pyrán, ktoré sú voliteľne

substituované jednou až tromi skupinami pozostávajúcimi z halogénu, C₁₋₆alkylu, C₁₋₆alkoxyly, hydroxyly, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupiny, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, COOH a fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jednou až dvoma skupinami pozostávajúcimi z halogénu, C₁₋₆alkylu a C₁₋₆alkoxyly;

tetrahydropyrán, tetrahydrofurán, 1,3-dioxolanón, 1,3-dioxanón, 1,4-dioxán, morfolín, tiomorfolín, tiomorfolínsulfoxid, piperidín, piperidinón, piperazín, tetrahydropyrimidón, cyklohexanón, cyklohexanol, pentametylénsulfid, pentametylénsulfoxid, pentametylénsulfón, tetrametylénsulfid, tetrametylénsulfoxid alebo tetrametylénsulfón, ktoré sú voliteľne substituované jednou až tromi skupinami pozostávajúcimi z nitrilu, C₁₋₆alkylu, C₁₋₆alkoxyly, hydroxyly, mono alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₃alkylu, fenylamino-C₁₋₃alkylu a C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylu;

C₁₋₆alkoxyl, sekundárny alebo terciárny amín, kde aminoskupinový dusík je kovalentne viazaný na skupiny vybrané zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃alkylu, C₁₋₅alkoxyalkylu, pyridinyl-C₁₋₃alkylu, imidazolyl-C₁₋₃alkylu, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylu, fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

R¹ je:

C₃₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylmi alebo heterocyklickými skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienyly, furyly, izoxazolyly a izotiazolyly; každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklus vybraný zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku a je substituovaný 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈cykloalkylu, C₅₋₈cykloalkenyly, hydroxyly, nitrilu, C₁₋₃alkyloxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, NH₂C(O) a di(C₁₋₃)alkylaminokarbonyly;

C₃₋₇cykloalkyl, vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropyly, cyklobutyly, cyklopentanyly, cyklohexanyly, cykloheptanyly, bicyklopentanyly, bicyklohexanyly a

bicykloheptanylu, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami, alebo analógmi takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ a NH;

C_{3-10} rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-5} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenyli, naftylmi alebo heterocyklickými skupinami, pričom každá takáto heterocyklická skupina je nezávisle vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, tienylu, furylu, izoxazolylu a izotiazolylu, a každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je substituovaná 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, bicykloheptanylu, bicyklopentanylu, bicyklohexanylu, bicykloheptanylu, hydroxyly, nitrilu, C_{1-3} alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, $NH_2C(O)$ a mono- alebo di(C_{1-3})alkylaminokarbonylu;

C_{5-7} cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

nitril; alebo

C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxykarbonyl, C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkylaminokarbonyl, C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkylkarbonylamino- C_{1-3} -alkyl;

R^2 je:

C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxyly voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl alebo fenylsulfonyl;

R^3 je:

fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, tieny-

lu, furylu, tetrahydrofurylu, izoxazolyly, izotiazolyly, chinolinyly, izochinolinyly, indolyly, benzimidazolyly, benzofuranyly, benzoxazolyly, benzizoxazolyly, benzpyrazolyly, benzotiofuranyly, cinolinyly, pterindinyly, ftalazinyly, naftylpyridinyly, chinoxalinyly, chinazolinyly, purinyly a indazolyly, kde takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu, heterocyklu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptylu, fenyl-C₁₋₅alkylu, naftyl-C₁₋₅alkylu, halogénu, hydroxyly, nitrilu, C₁₋₃alkyloxyly, ktorý môže voliteľne byť čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heteraryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminokarbonyly, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R⁴-C₁₋₅alkylu, R⁵-C₁₋₅alkoxyly, R⁶-C(O)-C₁₋₅alkyl a R⁷-C₁₋₅alkyl-(R⁸)N, karboxy- mono- alebo di-(C₁₋₅)-alkylaminoskupiny; kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanyly, indanyly, indenylu, dihydronaftylu, tetrahydronaftylu, benzocykloheptanyly a benzocykloheptenyly, alebo kondenzovaný heterocyklyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenopyridínu, cyklohexanopyridínu, cyklopentanopyrimidínu, cyklohexanopyrimidínu, cyklopentanopyrazínu, cyklohexanopyrazínu, cyklopentanopyridazínu, cyklohexanopyridazínu, cyklopentanochinolínu, cyklohexanochinolínu, cyklopentanoizochinolínu, cyklohexanoizochinolínu, cyklopentanoindolu, cyklohexanoindolu, cyklopentanobenzimidazolu, cyklohexanobenzimidazolu, cyklopentanobenzoxazolu, cyklohexanobenzoxazolu, cyklopentanoimidazolu, cyklohexanoimidazolu, cyklopentanotiofénu a cyklohexanotiofénu; kde kondenzovaný arylový alebo kondenzovaný heterocyklylový kruh je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu a heterocyklyly vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly,

pyrazolyly, tienyly, furyly, izoxazolyly a izotiazolyly, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C₁₋₃alkoxyskupiny, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenyloxyskupiny, naftyloxyskupiny, heterocyklyloxyskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminokarbonylu, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, R⁹-C₁₋₅alkylu, R¹⁰-C₁₋₅alkoxyskupiny, R¹¹-C(O)-C₁₋₅alkylu a R¹²-C₁₋₅alkyl(R¹³)N;

cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentyly, cyklohexyly, cykloheptyly, bicyklopentyly, bicyklohexyly a bicykloheptyly, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenyly, cyklohexenyly, cyklohexadienyly, cykloheptenyly, cykloheptadienyly, bicyklohexenyly a bicykloheptenyly, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

acetyl, aroyl, alkoxykarbonylalkyl alebo fenylsulfonyl; alebo

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

alebo R¹ a R² spolu môžu voliteľne tvoriť kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh;

každý R⁸ a R¹³ je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka a C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného;

každý R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu;

m je 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

2. Protizápalové látky podľa nároku 1, kde Ar^2 je naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl alebo indenyl a W je O.

3. Protizápalové látky podľa nároku 1, kde Ar^1 je vybraný z tiofénu a pyrazolu;
 X je C_{5-7} cykloalkyl alebo C_{5-7} cykloalkenyl voliteľne substituovaný 0 až 2 oxoskupinami alebo 0 až 3 C_{1-4} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C_{1-4} -alkoxyli alebo C_{1-4} alkylaminoskupinami; alebo X je fenyl, pyridín, tetrahydropyridín, pyrimidín, furán alebo tiofén, každý je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C_{1-4} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxylom, nitrilom, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, C_{1-6} alkyl-S(O)_m alebo halogénom;
 R^1 je C_{1-4} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, cyklopropyl alebo cyklohexyl, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;
 R^3 je C_{1-4} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;
 fenyl, pyrimidinyl, pyrazolyl alebo pyridinyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu, pyrimidinylu, pyrazolylu, pyridinylu, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptylu, fenyl- C_{1-5} alkylu, naftyl- C_{1-5} alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, nitrilu, C_{1-3} alkoxyly, ktorý môže voliteľne byť čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenoxyskupiny, naftylloxyskupiny, heteroaryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je pyrimidinyl, pyrazolyl alebo pyridinyl, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylamino skupiny, kde heterocyklylová skupina je pyrimidinyl, pyrazolyl alebo pyridinyl, $NH_2C(O)$, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkyl-aminokarbonylu, C_{1-5} alkyl-C(O)- C_{1-4} alkylu, amino- C_{1-5} alkylu mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylamino- C_{1-5} alkylu, amino-S(O)₂, di- (C_{1-3}) alkylamino-S(O)₂, R^4 - C_{1-5} alkylu, R^5 - C_{1-5} alkoxyly, R^6 -C(O)- C_{1-5} alkylu a R^7 - C_{1-5} alkyl(R^8)N, karboxy-mono- alebo di- (C_{1-5}) -alkyl-aminoskupiny;
 alkoxykarbonylalkyl;

alebo cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

4. Protizápalové látky podľa nároku 3, kde

Ar¹ je pyrazol;

X je cyklopentenyl, cyklohexenyl alebo cykloheptenyl, voliteľne substituovaný oxoskupinou alebo 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxykom alebo C₁₋₄alkylaminoskupinou; alebo X je fenyl, pyridín, furán alebo tiofén, každý je voliteľne nezávisle substituovaný 0 až 3 C₁₋₄ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, C₁₋₄alkoxykom, hydroxyskupinou, nitrilom, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom.

5. Protizápalové látky podľa nároku 4, kde:

Y je -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH- alebo väzba; a

Z je fenyl, imidazol furán, piperazín, tetrahydropyrán, morfolín, tiomorfolín, tiomorfolínsulfoxid, piperidín, pyridín, sekundárny alebo terciárny amín, kde dusík aminoskupiny je kovalentne viazaný na skupiny vybrané zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃alkylu a C₁₋₅alkoxyalkylu, fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxykom, hydroxykom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxykom, hydroxykom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou.

6. Protizápalové látky podľa nároku 5, kde:

Ar¹ je 5-*terc*-butyl-pyrazol-3-yl; kde pyrazolový kruh môže byť substituovaný R³;

R³ je:

C₁₋₄alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

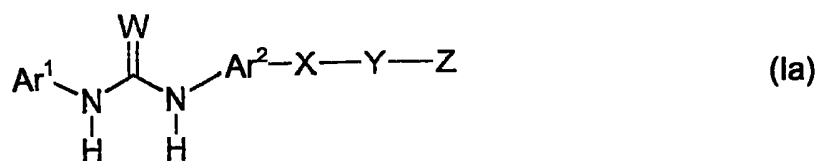
fenyl, pyrimidiny, pyrazolyl alebo pyridiny, pričom každý je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu, pyrimidiny, pyrazoly, pyridiny, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropyl, cyklo-

butylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptylu, fenyl-C₁₋₅alkylu, naftyl-C₁₋₅alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxy, ktorý môže voliteľne byť čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenoxyskupiny, naftyloxyskupiny, heteroaryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je pyridinyl, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je pyridinyl, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl aminokarbonylu, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R⁴-C₁₋₅alkylu, R⁵-C₁₋₅alkoxy, R⁶-C(O)-C₁₋₅alkylu a R⁷-C₁₋₅alkyl(R⁸)N, karboxy-mono- alebo di-(C₁₋₅)-alkyl-aminoskupiny; alkoxykarbonylalkyl; alebo cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami.

7. Protizápalové látky podľa nároku 6, kde X je pyridinyl.

8. Protizápalové látky podľa nároku 7, kde pyridinyl je pripojený na Ar¹ cez 3-pyridinylovú polohu.

9. Protizápalové látky všeobecného vzorca Ia



kde

Ar¹ je pyrol, pyrrolidín, pyrazol, imidazol, oxazol, tiazol, furán a tiofén; kde Ar¹ je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar² je fenyl, naftyl, chinolín, izochinolín, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolín, tetrahydroizochinolín, benzimidazol, benzofurán, indanyl, indenyl a indol, každý je voliteľne substituovaný nula až tromi R² skupinami;

X je C₅₋₈cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxo-

skupinami alebo jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxylmi alebo C₁₋₄alkylamino-skupinovými reťazcami, pričom každý je rozvetvený alebo nerozvetvený;

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrahydropyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridín, piperaziny, pyridaziny alebo pyraziny; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C₁₋₄alkylmi, C₁₋₄alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkylamino)karbonylom, NH₂C(O), C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je väzba alebo C₁₋₄ nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O, N alebo S(O)_m a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom, hydroxylom alebo jedným alebo viacerými C₁₋₄alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

aryl, indanyl, heteroaryl vybraný z benzimidazoly, pyridiny, pyrimidiny, pyridaziny, pyraziny, imidazoly, pyrazoly, triazoly, tetrazoly, furany, tieny a py-rany, heterocyklov vybraných z piperaziny, tetrahydropyrimidony, cyklohexanony, cyklohexanoly, 2-oxa- alebo 2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptany, pentametylén-sulfidy, pentametylén-sulfoxidy, pentametylén-sulfony, tetrametylén-sulfidy, tetrametylén-sulfoxidy alebo tetrametylén-sulfony, tetrahydropyrany, tetrahydrofurany, 1,3-dioxolanony, 1,3-dioxanony, 1,4-dioxany, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolino-sulfoxidy, tiomorfolino-sulfony, piperidiny, piperidinony, pyrrolidiny a dioxolany,

pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxyskupinou, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkoxykarbonylom, aroylom, heteroaroylom, heterocyklus-C₁₋₃acylom, kde heteroaryl a heterocyklus sú definované vyššie v tomto odseku, C₁₋₃acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl-C₁₋₃alkylom, imidazolyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₃alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxylom alebo

mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, amino-S(O)_m, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo fenylo-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino-C₁₋₃alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino-C₁₋₆alkylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxyskupinou, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m alebo aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a aryllov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxyskupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi arylmi, heterocyklami alebo heteroarylmi opísanými vyššie v tomto odseku, pričom každý je voliteľne substituovaný halogénom, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy-C₁₋₃alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₆alkylom, amino-C₁₋₆alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m, nitril-C₁₋₄alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, pričom každý z uvedených alkylov a aryllov pripojených na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkoxyheteroaryl-C₀₋₃alkylom, heteroaryl-C₀₋₃alkylom alebo heterocyklus-C₀₋₃alkylom, kde heteroaryl a heterocyklus je opísaný vyššie v tomto odseku,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₃acylaminoskupina, nitril-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)_m a fenylo-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

R¹ je:

C₁₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom alebo heterocyklickými skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, tienylu,

furylu, izoxazolyly a izotiazolyly; pričom každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklus, vybraný zo skupiny opísanej vyššie, je substituovaný 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈cykloalkylu, C₅₋₈cykloalkenyly, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkyloxyskupiny, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, NH₂C(O) a di(C₁₋₃)alkyl-amino-karbonylu;

C₃₋₇-cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu a bicykloheptylu, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S, CHOH, >C=O, >C=S a NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylom, naftylom alebo heterocyklickými skupinami, pričom každá takáto heterocyklická skupina je nezávisle vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienylu, furyly, izoxazolyly a izotiazolyly, a každý takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je substituovaná 0 až 5 skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanyly, cyklohexanyly, cykloheptanyly, bicyklopentanyly, bicyklohexanyly, bicykloheptanyly, hydroxyly, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, NH₂C(O) a mono- alebo di(C₁₋₃)alkylaminokarbonylu;

C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenylu, cyklohexenylu, cyklohexadienylu, cykloheptenylu, cykloheptadienylu, bicyklohexenylu a bicykloheptenylu, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

nitril; alebo

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxykarbonyl, C₁₋₆ rozvetvený alebo neroz-

vetvený alkylaminokarbonyl, C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkylkarbonylamino-C₁₋₃alkyl;

R² je:

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom,

alebo R² je acetyl, aroyl, C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl alebo fenylsulfonyl;

R³ je:

fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, pyroly, imidazoly, pyrazoly, tieny, fury, tetrahydrofury, izoxazoly, izotiazoly, chinoliny, izochinoliny, indoly, benzimidazoly, benzofurany, benzoxazoly, benzizoxazoly, benzpyrazoly, benzotiofurany, cinoliny, pteridiny, ftalaziny, naftypyridiny, chinoxaliny, chinazoliny, puriny a indazoly, kde takýto fenyl, naftyl alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyl, naftyl, heterocyklov vybraných zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, bicyklopentyl, bicyklohexyl, bicykloheptyl, fenyl-C₁₋₅alkyl, naftyl-C₁₋₅alkyl, halogénu, hydroxy, oxoskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxy voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₅alkyl, C₁₋₃tioalkyl, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkyl, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heteraryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminokarbonyl, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R⁴-C₁₋₅alkyl, R⁵-C₁₋₅alkoxy, R⁶-C(O)-C₁₋₅alkyl a R⁷-C₁₋₅alkyl(R⁸)N, karboxy-mono alebo di-(C₁₋₅)-alkylaminoskupiny;

kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanylu, indanylu, indenylu, dihydronaftylu, tetrahydronaftylu, benzocykloheptanylu a benzocyklo-

heptenyly, alebo kondenzovaný heterocyklyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenopyridínu, cyklohexanopyridínu, cyklopentanopyrimidínu, cyklohexanopyrimidínu, cyklopentanopyrazínu, cyklohexanopyrazínu, cyklopentanopyridazínu, cyklohexanopyridazínu, cyklopentanochinolínu, cyklohexanochinolínu, cyklopentanoizochinolínu, cyklohexanoizochinolínu, cyklopentanoindolu, cyklohexanoindolu, cyklopentanobenzimidazolu, cyklohexanobenzimidazolu, cyklopentanobenzoxazolu, cyklohexanobenzoxazolu, cyklopentanoimidazolu, cyklohexanoimidazolu, cyklopentanotiofénu a cyklohexanotiofénu; kde kondenzovaný aryl alebo kondenzovaný heterocyklylový kruh je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyly, naftyly a heterocyklylu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyly, pyrimidinyly, pyrazinyly, pyridazinyly, pyrolyly, imidazolyly, pyrazolyly, tienyly, furyly, izoxazolyly a izotiazolyly, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupiny, naftyloxyskupiny, heterocyklyloxyskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl aminokarbonylu, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, R⁹-C₁₋₅alkylu, R¹⁰-C₁₋₅alkoxyly, R¹¹-C(O)-C₁₋₅alkylu a R¹²-C₁₋₅alkyl(R¹³)N;

cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropyly, cyklobutyly, cyklopentyly, cyklohexyly, cykloheptyly, bicyklopentyly, bicyklohexyly a bicykloheptyly, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

C₅₋₇cykloalkenyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopentenyly, cyklohexenyly, cyklohexadienyly, cykloheptenyly, cykloheptadienyly, bicyklohexenyly a bicykloheptenyly, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

acetyl, aroyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl-C₁₋₆alkyl alebo fenylsulfonyl; alebo

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne haloge-

novaný;

alebo R^1 a R^2 spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh;

každý R^8 a R^{13} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:

vodíka a C_{1-4} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného;

každý R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu;

m je 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S;

kde X je priamo pripojený na jeden alebo dva substituenty -Y-Z, a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

10. Protizápalové látky podľa nároku 9, kde Ar_2 je naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl alebo indenyl a W je O.

11. Protizápalové látky podľa nároku 10, kde:

Ar^1 je tiofén alebo pyrazol každý substituovaný nezávisle jedným až tromi R^1 , R^2 alebo R^3 ;

X je:

C_{5-7} -cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom alebo C_{1-4} alkylamino skupinou s reťazcami, ktoré sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

fenyl, indanyl, furanyl, tienyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, tetrahydrapyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, piperidinyl, benzimidazol alebo piperazinyl; každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl-S(O)_m alebo halogénom;

Y je:

väzba alebo C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O alebo N, a kde Y je voliteľne nezávisle

substituovaný jednou až dvoma oxo-skupinami, nitrilom, fenylom, hydroxylom alebo jeden alebo viaceré C_{1-4} alkyl voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, heteroaryl vybraný z pyridiny, imidazoly, furany a tieny, heterocyklus vybraný z piperaziny, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptany, pentametylén-sulfidy, pentametylén-sulfoxidy, pentametylén-sulfony, tetrahydrofurany, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny a piperidiny, pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxyom, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-6} alkoxykarbonylom, aroylom, morfolinokarbonylom, C_{1-3} acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl- C_{1-3} alkylom, imidazolyl- C_{1-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{1-3} alkylom, nitril- C_{1-3} alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxykupinou, hydroxylom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, amino- $S(O)_m$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo fenyl- $S(O)_m$, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxyom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino- C_{1-3} alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino- C_{1-6} alkylom, C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-5} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-5} alkoxyom, aroylom, C_{1-3} acylom, C_{1-3} alkyl- $S(O)_m$, alebo aryl- C_{0-3} alkyl- $S(O)_m$, každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxyom;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi arylmi, heterocyklami alebo heteroarylmi, ako je opísané vyššie v tomto odseku, pričom každý je voliteľne substituovaný halogénom, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxyom;

alebo Z je hydroxyl, hydroxy- C_{1-3} alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný aroylom, C_{1-3} acylom, C_{1-6} alkylom, C_{1-5} alkoxy- C_{1-3} alkylom, pyridinyl- C_{1-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{1-3} alkylom, nitril- C_{1-4} alkylom alebo fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxyom, hydroxylom alebo mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl;

R¹ je:

C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S a NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi;

cyklopentenyl a cyklohexenyl voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

R² je C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom;

R³ je fenyľ alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinyľu, pyrimidinyľu, pyrazinyľu, pyridazinyľu a pyrazolyľu, kde takáto fenyľová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenyľu, heterocyklu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, bicyklopentylu, bicyklohexylu, bicykloheptylu, fenyľ-C₁₋₅alkylu, naftyl-C₁₋₅alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, oxoskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxyľu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₅alkylu, C₁₋₃tioalkylu, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkylu, fenyloxyskupiny, naftylloxyskupiny, heteroaryloxyskupiny, kde heterocyklická skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl-aminoskupiny, fenyľaminoskupiny, naftylaminoskupiny; heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl-aminokarbonyľu, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkylu, amino-C₁₋₅alkylu, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkylu, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alkylamino-S(O)₂, R⁴-C₁₋₅ alkylu, R⁵-C₁₋₅alkoxyľu, R⁶-C(O)-C₁₋₅alkylu a R⁷-C₁₋₅

alkyl(R^8)N, karboxy-mono alebo di-(C_{1-5})-alkyl-aminoskupiny;
 kondenzovaný aryl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z benzocyklobutanylu, indanuly, indenuly; kde kondenzovaný aryl je substituovaný 0 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, naftylu a heterocyklylu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyrazinylu, pyridazinylu, pyrolylu, imidazolylu, pyrazolylu, tienylu, furylu, izoxazolylu a izotiazolylu, C_{1-6} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénu, nitrilu, C_{1-3} alkoxylu, ktoré je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupiny, naftyloxyskupiny, heterocyklyloxyskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, nitroskupiny, aminoskupiny, mono- alebo di-(C_{1-3})alkylaminoskupiny, fenylaminoskupiny, naftylaminoskupiny, heterocyklylaminoskupiny, kde heterocyklylová skupina je vybraná zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di-(C_{1-3})alkylaminokarbonylu, C_{1-4} alkyl- $OC(O)$, C_{1-5} alkyl- $C(O)-C_{1-4}$ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, amino- C_{1-5} alkylu, mono- alebo di-(C_{1-3})alkylamino- C_{1-5} alkylu, R^9-C_{1-5} alkylu, $R^{10}-C_{1-5}$ alkoxylu, $R^{11}-C(O)-C_{1-5}$ alkylu a $R^{12}-C_{1-5}$ alkyl(R^{13})N;
 cykloalkyl vybraný zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu, cyklohexylu, cykloheptylu, kde cykloalkyl je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;
 C_{1-6} alkoxykarbonyl- C_{1-6} alkyl;
 alebo R^1 a R^2 spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh;
 každý R^8 a R^{13} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z:
 vodíka a C_{1-4} rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného; a
 každý R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z morfolínu, piperidínu, piperazínu, imidazolu a tetrazolu;
 kde X je priamo pripojený na jeden substituent -Y-Z.

12. Protizápalové látky podľa nároku 11, kde:

Ar^1 je pyrazol;

X je:

cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, voliteľne substituovaný oxoskupinou

alebo jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylmi alebo C_{1-4} alkylaminoskupinami, pričom reťazce sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

fenyl, furanyl, tienyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-2} alkylmi, C_{1-2} alkoxylmi, hydroxylmi alebo halogénmi;

Z je:

fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinyli, imidazolyli a furanyli, heterocyklu vybraného z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyli, pentametylén-sulfidyli, pentametylén-sulfoxidyli, pentametylén-sulfonyli, tetrahydrofuranyli, tetrahydropyranyli, piperazinyli, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolinosulfoxidu a piperidinyli, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxylom, C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-6} alkoxykarbonylom, aroylom, morfolinokarbonylom, C_{1-3} acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl- C_{1-3} alkylom, imidazolyli- C_{1-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{1-3} alkylom, nitril- C_{1-3} alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)-aminoskupinou, amino-S(O)_m, C_{1-6} alkyl-S(O)_m, alebo fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami, aminokarbonylom alebo amino- C_{1-3} alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo disubstituovaný amino- C_{1-6} alkylom, C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-5} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-5} alkoxylom, aroylom, C_{1-3} acylom, C_{1-3} alkyl-S(O)_m⁻, pyridinyl- C_{0-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{0-3} alkylom, alebo aryl- C_{0-3} alkyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupiny je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxylom;

alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy- C_{1-3} alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo disubstituovaný C_{1-6} alkylom, pyridinyl- C_{0-3} alkylom, tetrahydrofuranyl- C_{0-3} alkylom, C_{1-5} alkoxy- C_{1-3} alkylom, C_{1-3} acylom, nitril- C_{1-4} alkylom alebo fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)-aminoskupinou,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl;

R¹ je:

C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a cykloheptanyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analógmi takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nahradené skupinami nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z O, S a NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alkenyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi;

cyklopentenyl a cyklohexenyl voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

R² je:

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom;

R³ je:

fenyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu, pyridazinylu a pyrazolylu, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z fenylu, heterocyklu vybraného zo skupiny opísanej vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyl-C₁₋₅alkylu, halogénu, hydroxyskupiny, oxoskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, C₁₋₃tioalkylu, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkylu, aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-skupiny, NH₂C(O) alebo mono- alebo di-(C₁₋₃)alkyl-aminokarbonylu,

C₁₋₆alkoxykarbonyl-C₁₋₆alkyl;

alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami alebo R¹ a R² spolu voliteľne tvoria kondenzovaný fenylový alebo pyridinylový kruh.

13. Protizápalové látky podľa nároku 12, kde:

Y je $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ alebo väzba;

X je:

cyklohexenyl voliteľne substituovaný oxoskupinou alebo jedným až tromi C_{1-4} -alkylmi, C_{1-4} -alkoxylom alebo C_{1-4} -alkylaminoskupinou, pričom reťazec je rozvetvený alebo nerozvetvený;

fenyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-2} -alkylmi, C_{1-2} -alkoxylmi, hydroxylmi alebo halogénom;

Z je:

fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, imidazolyly a furanyly, heterocyklus vybraný z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylén-sulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, pentametylén-sulfonylu, tetrahydrofuranyly, tetrahydropyranyly, piperazinyly, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolinosulfoxidu a piperidinyly, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} -alkylom, C_{1-6} -alkoxylom, C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkylom, C_{1-6} -alkoxykarbonylom, aroylom, morfolino-karbonylom, C_{1-3} -acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl- C_{1-3} -alkylom, imidazolyly- C_{1-3} -alkylom, tetrahydrofuranyly- C_{1-3} -alkylom, nitril- C_{1-3} -alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} -alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou, amino- $\text{S}(\text{O})_m$, C_{1-6} -alkyl- $\text{S}(\text{O})_m$, alebo fenyl- $\text{S}(\text{O})_m$, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} -alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C_{1-3} -alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami alebo aminokarbonylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo disubstituovaný amino- C_{1-6} -alkylom, C_{1-3} -alkylom, aryl- C_{0-3} -alkylom, C_{1-5} -alkoxy- C_{1-3} -alkylom, C_{1-5} -alkoxylom, aroylom, C_{1-3} -acylom, C_{1-3} -alkyl- $\text{S}(\text{O})_m$ - alebo aryl- C_{0-3} -alkyl- $\text{S}(\text{O})_m$ -, pričom každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} -alkylom alebo C_{1-6} -alkoxylom;

alebo Z je hydroxyskupina, hydroxy- C_{1-3} -alkyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný s C_{1-3} -alkylom, pyridinyl- C_{1-2} -alkylom, tetrahydrofuranyly- C_{1-2} -alkylom, C_{1-3} -alkoxy- C_{1-3} -alkylom, C_{1-3} -acylom, nitril-

C₁₋₄alkylom, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amínoskupinou,

alebo Z je C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený, C₁₋₆alkoxyl alebo nitril-C₁₋₄alkyl;

R¹ je C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

R² je C₁₋₃ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný nitrilom;

R³ je:

fenyl alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu a pyrazolylu, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až piatimi skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₃ rozvetveného alebo nerozvetveného alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₃alkoxylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₃tioalkylu, C₁₋₃tioalkyl-C₁₋₅alkylu, aminoskupiny alebo NH₂C(O);

C₁₋₃alkoxykarbonyl;

alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami.

14. Protizápalové látky podľa nároku 13, kde:

Ar¹ je 5-*terc*-butyl-pyrazol-3-yl; kde pyrazolový kruh je substituovaný nezávisle jedným až dvoma R² alebo R³;

X je:

cyklohexenyl;

fenyl, pyridinyl, pyrazinyl, piperidinyl alebo pyrimidinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný C₁₋₂alkoxylom alebo hydroxylom;

Z je:

fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinylu a furanylu, heterocyklus vybraný z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanylu, pentametylén-sulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, tetrahydrofuranylu, piperazinylu, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny a piperidinylu, každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃alkylmi, C₁₋₃alkoxylmi, oxoskupinou, hydroxylom alebo NH₂C(O)-;

alebo Z je hydroxy-C₁₋₃alkyl, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný pyridinylmetylom, tetrahydrofuranylmetylom, C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkylom, C₁₋₃acylom alebo nitril-C₁₋₄alkylom,

alebo Z je nitril-C₁₋₄alkyl;

R³ je:

fenylová alebo heterocyklická skupina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z pyridinylu, pyrimidinylu a pyrazolylu, kde takáto fenylová alebo heterocyklická skupina je voliteľne substituovaná jednou až dvoma skupinami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z C₁₋₂alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₂alkoxy, ktoré voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₂tioalkylu, C₁₋₂tioalkyl-C₁₋₃alkylu, aminoskupiny alebo NH₂C(O);

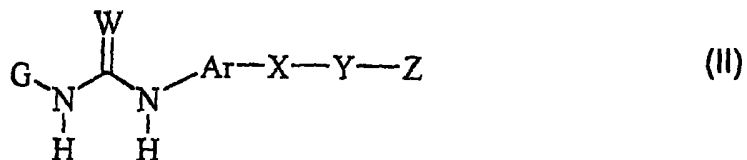
C₁₋₃alkoxykarbonyl;

alebo R³ je cyklopropyl alebo cyklopentyl, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylóvymi skupinami.

15. Protizápalové látky podľa nároku 14, kde X je pyridinyl.

16. Protizápalové látky podľa nároku 15, kde pyridinyl je pripojený na Ar¹ cez 3-pyridinylóvú polohu.

17. Protizápalové látky všeobecného vzorca II



kde

G je:

aromatický C₆₋₁₀karbocyklus alebo a nearomatický C₃₋₁₀karbocyklus nasýtený alebo nenasýtený;

6 až 10 členný heteroaryl, ktorý obsahuje 1 alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

5 až 8 členný monocyklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

alebo

8 až 11 členný bicyklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je:

fenyl, naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, tetrahedronaftyl, tetrahydrochinolinyl, tetrahydroizochinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, benzotienyl, dihydrobenzotienyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^4 alebo R^5 ;

X je:

C_{5-8} cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxyľmi alebo C_{1-4} alkylaminoskupinami;

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3H-imidazo[4,5-b]pyridín, piperazinyľ, pyridazinyľ alebo pyrazinyľ;

Y je:

väzba alebo C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, N alebo $S(O)_m$ a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, fenylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyľ, pyrazinyľ, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tienyl, pyranyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-6} alkylom, C_{1-6} alkoxyľom, hydroxyskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$, CN, $CONH_2$, COOH alebo fenylaminoskupiny, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C_{1-6} alkylom alebo C_{1-6} alkoxyľom;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolino-sulfoxidyl, tiomorfolino-sulfonyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidonyl, cyklohexanonyl, cyklohexanoly, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfid, tetrametylén-sulfoxidyl alebo tetrametylén-sulfonyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi nitrilmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₃alkylom, CONH₂, fenylamino-C₁₋₃alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom;

halogén, C₁₋₄ alkyl, nitril, aminoskupina, hydroxyskupina, C₁₋₆alkoxyl, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di-(C₁₋₆alkyl)aminoskupina, sekundárny alebo terciárny amín, kde aminový dusík je kovalentne viazaný na C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₅alkoxyalkyl, pyridinyl-C₁₋₃alkyl, imidazolyl-C₁₋₃alkyl, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkyl, nitril-C₁₋₃alkyl, karboxamid-C₁₋₃alkyl, fenyl, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, alebo fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

C₁₋₆alkyl-S(O)_m a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₁₀alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₃₋₁₀cykloalkanyli, hydroxyskupinou, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₆alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈cykloalkanylu, C₅₋₈cykloalkenylu, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxy, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupiny, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylu; cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina, cyklohexyloxyskupina alebo cykloheptyloxyskupina, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne

halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, $S(O)_m$, CHO, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH;

fenyloxyskupina alebo benzyloxyskupina, každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloarylovej skupiny, kde jedna až dve kruhové metínové skupiny sú nezávisle nahradené s N;

cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo arylom, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, $S(O)_m$, CHO, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH;

C_{3-10} rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-5} rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom, každý z uvedených substituentov je substituovaný nula až piatimi halogénmi, C_{1-6} alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom a bicykloheptanylom, hydroxyskupinou, nitrilom, C_{1-3} alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, $NH_2C(O)$, mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)amino-karbonylom; C_{3-10} rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými heteroatómami vybranými z O, N a $S(O)_m$;

cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

nitril, halogén;

metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a propoxykarbonyl;

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-4} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

C_{3-6} alkynyl rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo $S(O)_m$ a kde táto alkynylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidínylom, pyrolylom, jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi voliteľne substituovanými s jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidínylom, piperazínylom, imidazolylom, fenylom, pyridínylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)-aminoskupinou voliteľne substituovanou s jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

každý R^2 , R^4 a R^5 je

C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, nitril, metoxykarbonyl, C_{1-3} alkyl- $S(O)_m$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaného, alebo fenylsulfonyl;

C_{1-6} alkoxy, hydroxyskupina, aminoskupina, alebo mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupina, nitril, halogén;

OR^6 ;

nitroskupina; alebo

mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)amino- $S(O)_2$ voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo H_2NSO_2 ;

každý R^3 je nezávisle:

fenyl, naftyl, morfolínyl, pyridínyl, pyrimidínyl, pyrazínyl, pyridazínyl, pyrolyl, pyrrolidínyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, furyl, tetrahydrofuryl, izoxazolyl, izotiazolyl, chinolínyl, izochinolínyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, benzpyrazolyl, benzotiofuranyl, cinolínyl, pterindínyl, ftalazínyl, naftypyridínyl, chinoxalínyl, chinazolínyl, purínyl alebo indazolyl, každý z uvedených je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftyl,

heterocyklus alebo heteroaryl, ako je opísané vyššie v tomto odseku, C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl, bicykloheptanyl, fenyl-C₁₋₅alkyl, naftyl-C₁₋₅alkyl, halogén, hydroxyl, oxoskupina, nitril, C₁₋₃alkyloxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupina, naftylloxyskupina, heteroaryloxyskupina alebo heterocyklyl-oxyskupina, kde heterocyklická alebo heteroarylová skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina, fenylaminoskupina, naftylaminoskupina, heteroarylová alebo heterocyklická aminoskupina, kde heteroaryl-heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonyl, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-C₁₋₅alkyl, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R⁷-C₁₋₅alkyl, R⁸-C₁₋₅alkoxy, R⁹-C(O)-C₁₋₅alkyl, R¹⁰-C₁₋₅alkyl-(R¹¹)N, karboxy-mono alebo di-(C₁₋₅alkyl)-aminoskupina;

kondenzovaný aryl vybraný z benzocyklobutanylu, indanylu, indenylu, dihydronafilylu, tetrahydronafilylu, benzocykloheptanylu a benzocykloheptenylylu, alebo kondenzovaný heteroaryl vybraný z cyklopentenopyridinylylu, cyklohexanopyridinylylu, cyklopentanopyrimidinylylu, cyklohexanopyrimidinylylu, cyklopentanopyrazinylylu, cyklohexanopyrazinylylu, cyklopentanopyridazinylylu, cyklohexanopyridazinylylu, cyklopentanochinolinylylu, cyklohexanochinolinylylu, cyklopentanoizochinolinylylu, cyklohexanoizochinolinylylu, cyklopentanoindolylylu, cyklohexanoindolylylu, cyklopentanobenzimidazolylu, cyklohexanobenzimidazolylu, cyklopentanobenzoxazolylu, cyklohexanobenzoxazolylu, cyklopentanoimidazolylu, cyklohexanoimidazolylu, cyklopentanotienylu a cyklohexanotienylu; kde kondenzovaný arylový alebo kondenzovaný heteroarylový kruh je nezávisle substituovaný nula až tromi fenylmi, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom, izotiazolylom, C₁₋₆alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénom, nitrilom, C₁₋₃alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenyloxyskupinou, naftylloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklyloxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou,

naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminokarbonyl, C_{1-4} alkyl- $\text{OC}(\text{O})$, C_{1-5} alkyl- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} alkyl, amino- C_{1-5} alkyl, mono- alebo di-(C_{1-3})alkylamino- C_{1-5} alkyl, R^{12} - C_{1-5} -alkyl, R^{13} - C_{1-5} alkoxy, R^{14} - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} alkyl alebo R^{15} - C_{1-5} alkyl(R^{16})N;

cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ alebo NH; cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, každý voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami;

C_{1-4} alkyl-fenyl- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} alkyl-, C_{1-4} alkyl- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} alkyl- alebo C_{1-4} alkyl-fenyl- $\text{S}(\text{O})_m$ - C_{1-4} alkyl-;

C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR^{18} alebo C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný OR^{18} ;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C_{1-5} alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$\text{R}^{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})$ -, R^{22}O - alebo $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})$ -; $\text{R}^{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})$ - alebo $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})$ - $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{21})$ -;

C_{2-6} alkenyl substituovaný $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})$ -;

C_{2-6} alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, $\text{S}(\text{O})_m$, a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidinylom, pyrrolom, morfolinylom, piperidinylom, piperazinylom, imidazolom, fenylom, pyridinylom, tetrazolom, jeden alebo viaceré C_{1-4} alkylové skupiny sú voliteľne substituované jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolom, fenylom, pyridinylom, tetrazolom alebo mono- alebo di-(C_{1-4} alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými

halogénovými atómami; alebo

aroyl;

R⁶ je:

C₁₋₄alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný R²⁶;

každý R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹, R²⁵ a R²⁶ je nezávisle:

nitril, fenyl, morfolinoskupina, piperidiny, piperaziny, imidazoly, pyridiny, tetrazoly, aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupina voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná;

každý R¹¹ a R¹⁶ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

R¹⁸ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou alebo R²⁵;

R²⁰ je nezávisle:

C₁₋₁₀alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyl, alebo pyridiny;

R²¹ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₃alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

každý R²², R²³ a R²⁴ je nezávisle:

vodík, C₁₋₆alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, tento C₁₋₆alkyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými O, N alebo S, tento C₁₋₆alkyl je tiež nezávisle voliteľne substituovaný mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylom, fenylom, pyridiny, aminoskupinou alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupinou, pričom každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria heterocyklický alebo heteroarylový kruh;

m = 0, 1 alebo 2;

W je O alebo S a

ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

18. Protizápalové látky podľa nároku 17, kde:

G je:

fenyl, naftyl, benzocyklobutanyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, benzocykloheptanyl,

benzocykloheptenyl, indanyl, indenyl;

pyridinyl, pyridonyl, chinolinyl, dihydrochinolinyl, tetrahydrochinoyl, izochinolinyl, tetrahydroizochinoyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzooxazolonyl, benzo[1,4]oxazín-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofurán-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, indolinyl, indolonyl, indolinonyl, ftalimidyl, chromoyl;

oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetrametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfoxidyl, oxazolinyl, tiazolinyl, imidazolinyl, tetrahydropyridinyl, homopiperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyrimidinyl, dekahydrochinolinyl, dekahydroizochinolinyl, tiomorfolinyl, tiazolidinyl, dihydrooxazinyl, dihydropyranyl, oxokanyl, heptakanyl, tioxanyl alebo ditianyl;

kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 .

19. Protizápalové látky podľa nároku 18, kde

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, indanyl, indenyl, indolyl, indolinyl, indolonyl alebo indolinonyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je:

naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolinyl, tetrahydroizochinolinyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jednou alebo viacerými R^4 alebo R^5 skupinami;

X je:

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl;

Y je:

väzba alebo

C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden z uhlíkových atómov je voliteľne nahradený s O, N alebo $S(O)_m$ a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný

jednou až dvoma oxoskupinami, fenylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyly, furanyl, tienyl, dihydrodiazolyl, dihydrodiazolyl-sulfoxidyl, pyranyl, pyrrolidinyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C_{1-3} -alkylmi, C_{1-3} -alkoxylmi, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, $CONH_2$ alebo OH ;

tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanonyl, 1,3-dioxanonyl, 1,4-dioxanyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl, tetrahydropyrimidinonyl, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfidyl, tetrametylén-sulfoxidyl alebo tetrametylén-sulfonyl, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C_{1-3} alkylom, C_{1-3} alkoxylom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, $CONH_2$, alebo OH ; nitrilom, C_{1-6} alkyl- $S(C)_m$, halogénom, hydroxylom, C_{1-4} alkoxylom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-6}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino-karbonylom alebo $NH_2C(O)$;

každý R^1 je nezávisle:

C_{3-6} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{3-6} cykloalkylmi, fenylom, tienylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až tromi skupinami vybranými z halogénu, C_{1-3} alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupiny, nitrilu alebo C_{1-3} alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN , hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo fenylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O , S , $CHOH$, $>C=O$, $>C=S$ alebo NH ; alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-4} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

R^2 je nezávisle:

halogén, C₁₋₃alkoxyl, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenylsulfonyl alebo nitril;

R³ je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, pyrolylidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom ako je opísané vyššie v tomto odseku, C₁₋₆alkyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl, bicykloheptanyl, fenyl-C₁₋₅alkyl, naftyl-C₁₋₅alkyl, halogén, oxoskupina, hydroxyskupina, nitril, C₁₋₃alkyloxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupina, naftylloxyskupina, heteroaryloxyskupina alebo heterocyklyl-oxyskupina, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupina, aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina, fenylaminoskupina, naftylaminoskupina, heteroarylová alebo heterocyklická aminoskupina, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, NH₂C(O) a mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonyl, C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅alkyl, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amino-S(O)₂, R⁷-C₁₋₅alkyl, R⁸-C₁₋₅alkoxyl, R⁹-C(O)-C₁₋₅alkyl, R¹⁰-C₁₋₅alkyl-(R¹¹)N, karboxy-mono alebo di-(C₁₋₅)-alkylaminoskupina;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₄alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹⁸ alebo C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₅alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O-; R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)- alebo R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-;

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-: alebo

C₂₋₄alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, pyrolidinylom, pyrolylom, morfolinylom, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo jedným alebo viacerými C₁₋₄alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými

atómami; a

R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria imidazolyl, piperidinyll, morfolinyll, piperazinyll alebo pyridinylový kruh.

20. Protizápalové látky podľa nároku 19, kde:

G je fenyl, pyridinyll, pyridonyll, naftyl, chinolinyll, izochinolinyll, pyrazinyll, benzotiofenyl, dihydrobenzofuranyll, dihydrobenzotiofenyl, indanyll, indolyll, indolinyll, indolonyll alebo indolinonyll, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je naftyl;

X je

fenyl, imidazolyl, pyridinyll, pyrimidinyll, piperidinyll, piperazinyll, pyridazinyll alebo pyrazinyll, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- (C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- (C_{1-3} alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo halogénom;

Y je:

väzba alebo

C_{1-4} nasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden z uhlíkových atómov je voliteľne nahradený s O, N alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou;

Z je:

fenyl, pyridinyll, pyrimidinyll, pyridazinyll, pyrazinyll, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolylsulfoxid, pyranyll alebo pyrolidinyll, ktoré sú voliteľne substituované jedným až dvoma C_{1-2} alkylmi alebo C_{1-2} alkoxylmi;

tetrahydropyranyll, morfolinyll, tiomorfolinyll, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyll, piperidinonyll, piperazinyll alebo tetrahydropyrimidonyll, ktoré sú voliteľne substituované jedným až dvoma C_{1-2} alkylmi alebo C_{1-2} alkoxylmi; alebo

C_{1-3} alkoxyl;

každý R^1 je nezávisle:

C_{3-5} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný fenylom substituovaným s nula až tromi halogénmi, C_{1-3} alkyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupina, nitril alebo C_{1-3} alkoxyl, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; a analóg cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, bicyklopentanylu alebo bicyklohexanylu, kde jedna kruhová metylénová skupina je nahradená s O; a silyl, ktorý obsahuje tri C₁₋₂ nezávisle alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

každý R² je nezávisle:

bróm, chlór, fluór, metoxyskupina, metylsulfonyl alebo nitril;

každý R³ je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolylidinyl, 2,5-pyrolidín-dionyl, imidazolyl, pyrazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃alkylmi, ktoré sú voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované, halogénom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, nitrilom a C₁₋₃alkyloxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹⁸ alebo C₁₋₃alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O-; R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)- alebo

R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-;

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-; alebo

C₂₋₄alkinyl substituovaný pyrolidinylom alebo pyrolylom;

a

R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu.

21. Protizápalové látky podľa nároku 20, kde

G je fenyl pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinoliny, izochinoliny, dihydrobenzofuranyl, indanyl, indoliny, indolonyl, alebo indolinonyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je 1-naftyl;

X je:

fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl;

Y je:

väzba alebo

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, alebo $-\text{NH}-$;

každý R^1 je nezávisle:

C_{3-5} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, a voliteľne substituovaný fenylo-

cyklopropyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a bicyklopentanyl voliteľne substituovaný jednou až tromi metylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, CN, hydroxymetylom alebo fenylo-; alebo 2-tetrahydrofuranyl substituovaný metylo-

trimetyl-silyl;

každý R^3 je nezávisle:

fenyl, morfolinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolylidinyl, 2,5-pyrolidín-dionyl, imidazolyl alebo pyrazolyl, kde ktorýkoľvek z vyššie zmienených substituentov je voliteľne substituovaný C_{1-2} alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

C_{1-3} alkyl alebo C_{1-3} alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný dietylaminoskupinou;

OR^{18} alebo C_{1-3} alkyl voliteľne substituovaný OR^{18} ;

aminoskupina alebo mono- alebo di- $(\text{C}_{1-3}$ alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$; $\text{R}^{22}\text{O}-$; $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$; $\text{R}^{26}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ alebo $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{21})-$;

C_{2-4} alkenyl substituovaný $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$; alebo

C_{2-4} alkinyl substituovaný pyrolidinylom alebo pyrolylom;

R^{23} a R^{24} sú H alebo R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu; a R^{26} je morfolinoskupina.

22. Protizápalové látky podľa nároku 21, kde

G je:

fenyl, pyridinyl alebo naftyl, kde G je substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

X je:

imidazolyl alebo pyridinyl;

Y je:

-CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- alebo -NH-;

Z je morfolinoskupina;

každý R¹ je nezávisle:

terc-butyl, *sek*-butyl, *terc*-amyl alebo fenyl;

R² je chlór;

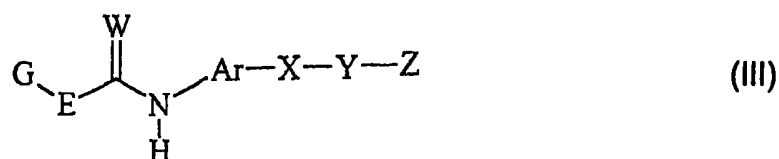
R³ je nezávisle:

metyl, metoxyskupina, metoxymetyl, hydroxypropyl, acetamid, morfolinoskupina alebo morfolinokarbonyl.

23. Protizápalové látky podľa nároku 22, kde X je pyridinyl.

24. Protizápalové látky podľa nároku 23, kde pyridinyl je pripojený na Ar cez 3-pyridinylóvu polohu.

25. Protizápalové látky všeobecného vzorca III



kde

E je uhlík alebo heteroatómová skupina vybraná z -O-, -NH- a -S-;

G je:

aromatický C₆₋₁₀karbocyklus alebo a nearomatický C₃₋₁₀karbocyklus nasýtený alebo nenasýtený;

6 až 14 členný mono-cyklický, bicyklický alebo tricyklický heteroaryl, ktorý obsahuje 1 alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

6 až 8 členný monocyklický heterocyklus obsahujúci jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

alebo

8 až 11 členný bicycklický heterocyklus, ktorý obsahuje jeden alebo viaceré heteroatómy vybrané z O, N a S;

kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je fenylyl, naftyl, chinolinylyl, izochinolinylyl, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinolinylyl, tetrahydroizochinolinylyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, indolinylyl, benzotienyl, dihydrobenzotienyl, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^4 alebo R^5 ;

X je:

C_{5-8} cykloalkyl alebo cykloalkenyl voliteľne substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami alebo jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylymi alebo C_{1-4} alkylamino skupinami, pričom reťazce sú rozvetvené alebo nerozvetvené;

aryl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, benzimidazol, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridín, piperazinylyl, pyridazinylyl alebo pyrazinylyl; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo halogénom;

Y je väzba alebo C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený rozvetvený alebo nerozvetvený uhlíkový reťazec voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré C atómy sú voliteľne nahradené s O, N, alebo $S(O)_m$ a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

aryl, heteroaryl vybraný z pyridinyly, piperazinyly, pyrimidinyly, pyridazinyly, pyrazinyly, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tienyl a pyranyl heterocyklu vybraného z tetrahydropyrimidonyly, cyklohexanonyly, cyklohexanolyly, 2-oxa- alebo 2-tia-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyly, pentametylén-sulfidyl, pentametylén-sulfoxidyl, pentametylén-sulfonyly, tetrametylén-sulfidyl, tetrametylén-sulfo-

xidylu alebo tetrametylén-sulfonylu, tetrahydropyranylu, tetrahydrofuranylu, 1,3-dioxolanonylu, 1,3-dioxanonylu, 1,4-dioxanylu, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolino-sulfoxidylu, tiomorfolino-sulfonylu, piperidinylu, piperidinonylu, pyrrolidinylu a dioxolanylu, pričom každý z uvedených Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C₁₋₆alkylom, C₁₋₆alkoxylom, C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkoxykarbonylom, aroylom, C₁₋₃acylom, oxoskupinou, hydroxyskupinou, pyridinyl-C₁₋₃alkylom, imidazolyl-C₁₋₃alkylom, tetrahydrofuranyl-C₁₋₃alkylom, nitril-C₁₋₃alkylom, nitrilom, karboxyskupinou, fenylom, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, C₁₋₃alkyl-S(O)_m, alebo fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxyskupinou, halogénom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

alebo Z je voliteľne substituovaný jednou až tromi aminoskupinami alebo amino-C₁₋₃alkylom, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný amino-C₁₋₆alkylom, C₁₋₃alkylom, aryl-C₀₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₅alkoxylom, aroylom, C₁₋₃acylom, C₁₋₃alkyl-S(O)_m alebo aryl-C-alkyl-S(O)_m, pričom každý z uvedených alkylov a arylov pripojený na aminoskupinu je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je voliteľne substituovaný jedným až tromi arylmi, heterocyklom alebo heteroarylom, ako je opísaný vyššie v tomto odseku, pričom každý je zas voliteľne substituovaný halogénom, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₆alkoxylom;

alebo Z je hydroxyl, halogén, nitril, aminoskupina, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₃acylom, C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom, C₁₋₆alkylom rozvetveným alebo nerozvetveným, C₁₋₆alkoxylom, C₁₋₃acylaminoskupinou, nitril-C₁₋₄alkylom, C₁₋₆alkyl-S(O)_m a fenyl-S(O)_m, kde fenylový kruh je voliteľne substituovaný jedným až dvoma halogénmi, C₁₋₆alkoxylom, hydroxylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;

každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₁₀alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo S(O)_m a kde tento C₁₋₁₀alkyl je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₃₋₁₀cykloalkylmi, hydroxylom, oxoskupinou, fenylom, naftylom, pyridinylom,

pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, pyrolidinylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienyloom, furyloom, dioxolanylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; pričom každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až piatimi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₆alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₃₋₈cykloalkanylu, C₅₋₈cykloalkenyly, hydroxyskupiny, nitrilu, C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo NH₂C(O), mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylom;

alebo R¹ je

cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina, cyklohexyloxyskupina, alebo cykloheptyloxyskupina, pričom každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

fenyloxyskupina alebo benzyloxyskupina, každá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná a voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloarylovej skupiny, kde jedna až dve kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s N;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₃alkylmi voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo arylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S(O)_m, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

C₃₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až tromi C₁₋₅ rozvetvenými alebo nerozvetvenými alkylmi, fenylom, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienyloom, furyloom, izoxazolylom alebo izotiazolylom, každý z uvedených je substituovaný jedným až piatimi halogénmi, C₁₋₆-alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo

úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom a bicykloheptanylom, hydroxyskupinou, nitrilom, C₁₋₃alkyloxylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, NH₂C(O), mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminokarbonyl; C₃₋₁₀ rozvetvený alebo nerozvetvený alkenyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými heteroatómami vybranými z O, N a S(O)_m;

cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, kde takáto cykloalkenylová skupina je voliteľne substituovaná jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

oxoskupina, nitril, halogén;

silyl, ktorý obsahuje tri C₁₋₄alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované; alebo

C₃₋₆alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo S(O)_m a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrolylom, tetrahydropyranylom, jedným alebo viacerými C₁₋₄-alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými halogénovými atómami:

každý R², R⁴ a R⁵ je

C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C₁₋₆acyl, aroyl, C₁₋₄ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl, C₁₋₃alkyl-S(O)_m voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo fenyl-S(O)_m;

OR⁶, C₁₋₆alkoxy, hydroxyskupina, nitril, nitroskupina, halogén;

alebo amino-S(O)_m⁻, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₆alkylom alebo aryl-C₀₋₃alkylom, alebo aminoskupinou, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C₁₋₃alkylom, arylC₀₋₃alkylom, C₁₋₆acylom, C₁₋₆alkyl-S(O)_m alebo aryl-C₀₋₃alkyl-S(O)_m⁻, každý z uvedených alkylov a arylov v tomto poddseku je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne

substituovaný jedným až dvoma C_{1-6} alkylmi alebo C_{1-6} alkoxyľmi;
každý R^3 je nezávisle:

fenyl, naftyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrolyl, pyrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, oxazolyl, [1,3,4]oxadiazol, triazolyl, tetrazolyl, tienyl, furyl, tetrahydrofuryl, izoxazolyl, izotiazolyl, chinolinyl, izochinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzizoxazolyl, benzpyrazolyl, benzotiofuranyl, cinolinyl, pterindinyl, ftalazinyl, naftypyridinyl, chinoxalinyľ, chinazolinyl, purinyl alebo indazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom ako je opísané vyššie v tomto odseku, C_{1-6} rozvetveným alebo nerozvetveným alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom, bicykloheptanylom, fenyl- C_{1-5} alkylom, naftyl- C_{1-5} alkylom, halogénom, hydroxylom, oxoskupinou, nitrilom, C_{1-3} alkoxyľom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyloxyskupinou, naftylloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklyl-oxyskupinou, kde heterocyklická alebo heteroarylová skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl) aminokarbonylom, C_{1-5} alkyl- $C(O)$ - C_{1-4} alkylom, amino- C_{1-5} alkylom, mono- alebo di-(C_{1-5} alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)amino- C_{1-5} alkylom, amino- $S(O)_2$, di-(C_{1-3} alkyl)amino- $S(O)_2$, R^7 - C_{1-5} alkylom, R^8 - C_{1-5} alkoxyľom, R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} alkylom, R^{10} - C_{1-5} alkyl(R^{11})N, karboxy-mono alebo di-(C_{1-5} alkyl)-aminoskupinou;

kondenzovaný aryl vybraný z benzocyklobutanyľu, indanyľu, indenyľu, dihydronaftyľu, tetrahydronaftyľu, benzocykloheptanyľu a benzocykloheptenyľu, alebo kondenzovaný heteroaryl vybraný z cyklopentenopyridinyľu, cyklohexanopyridinyľu, cyklopentanopyrimidinyľu, cyklohexanopyrimidinyľu, cyklopentanopyrazinyľu, cyklohexanopyrazinyľu, cyklopentanopyridazinylu, cyklohexanopyridazinylu, cyklopentanochinolinylu, cyklohexanochinolinylu, cyklopentanoizochinolinylu, cyklohexanoizochinolinylu, cyklopentanoindolyľu, cyklohexanoindolyľu, cyklopentanobenzimidazolylu, cyklohexanobenzimidazolylu, cyklopentanobenzoxazolylu, cyklohexanobenzoxazo-

lylu, cyklopentanoimidazolyly, cyklohexanoimidazolyly, cyklopentanotienylu a cyklohexanotienylu; kde kondenzovaný arylový alebo kondenzovaný heteroarylový kruh je nezávisle substituovaný nula až tromi fenylmi, naftylom, pyridinylom, pyrimidinylom, pyrazinylom, pyridazinylom, pyrolylom, imidazolylom, pyrazolylom, tienylom, furylom, izoxazolylom, izotiazolylom, C₁₋₆alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogénom, nitrilom, C₁₋₃alkyloxyskupinou, ktorá je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaná, fenyloxyskupinou, naftyloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklusoxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, NH₂C(O), mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)-aminokarbonylom, C₁₋₄alkyl-OC(O), C₁₋₅alkyl-C(O)-C₁₋₄alkylom, amino-C₁₋₅alkylom, mono- alebo di-(C₁₋₃)alkylamino-C₁₋₅-alkylom, R¹²-C₁₋₅alkylom, R¹³-C₁₋₅alkoxylo, R¹⁴-C(O)-C₁₋₅alkylom alebo R¹⁵-C₁₋₅alkyl(R¹⁶)N;

cyklopropanyl, cyklobutanyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, cykloheptanyl, bicyklopentanyl, bicyklohexanyl alebo bicykloheptanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami, alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH; cyklopentenyl, cyklohexenyl, cyklohexadienyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl, bicyklohexenyl alebo bicykloheptenyl, každý voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami;

C₁₋₄alkyl-fenyl-C(O)-C₁₋₄alkyl-, C₁₋₄alkyl-C(O)-C₁₋₄alkyl alebo C₁₋₄alkyl-fenyl-S(O)_m-C₁₋₄alkyl-;

C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆ rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, z ktorých každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R¹⁷;

OR¹⁸ alebo C₁₋₆alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₅alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O- alebo R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)-, R²³R²⁴NC(O)-C₁₋₃alkoxy alebo R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-;

C₂₋₆alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-;

C₂₋₆alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH, S(O)_m a kde táto alkinylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidinylom, pyrolylom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, jedným alebo viacerými C₁₋₄alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými halogénovými atómami:

C₁₋₆acyl alebo aroyl;

R⁶ je C₁₋₄alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný R²⁶;

každý R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R¹⁹, R²⁵ a R²⁶ je nezávisle:

nitril, fenyl, morfolinoskupina, piperidinyl, piperazinyl, imidazolyl, pyridinyl, tetrazolyl, aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupina voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

každý R¹¹ a R¹⁶ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

R¹⁸ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₄alkyl voliteľne nezávisle substituovaný oxoskupinou alebo R²⁵;

R²⁰ je nezávisle:

C₁₋₁₀alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, fenyl, alebo pyridinyl;

R²¹ je nezávisle:

vodík alebo C₁₋₃alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

každý R²², R²³ a R²⁴ je nezávisle:

vodík, C₁₋₆alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, tento C₁₋₆alkyl je voliteľne prerušený jedným alebo viacerými O, N alebo S, tento C₁₋₆alkyl je tiež nezávisle voliteľne substituovaný mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminokarbonylom, fenylom, pyridinylom, aminoskupinou alebo mono- alebo di-(C₁₋₄alkyl)aminoskupinou, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne

substituovaný mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupinou;
alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria heterocyklický alebo heteroarylový kruh;
m = 0, 1 alebo 2;
W je O alebo S a
ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

26. Protizápalové látky podľa nároku 25, kde:

E je -CH₂-, -NH- alebo -O-;

W je O; a

G je:

fenyl, naftyl, benzocyklobutanyl, dihydronaftyl, tetrahydronaftyl, benzocykloheptanyl, benzocykloheptenyl, indanyl, indenyl;

pyridinyl, pyridonyl, chinoliny, dihydrochinoliny, tetrahydrochinol, izochinoliny, tetrahydroizochinol, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, benzimidazolyl, benzotiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dibenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzoaxazolonyl, benzo[1,4]oxazín-3-onyl, benzodioxolyl, benzo[1,3]dioxol-2-onyl, benzofurán-3-onyl, tetrahydrobenzopyranyl, indolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, indoliny, indolonyl, indolinonyl, ftalimidyl;

oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinoskupiny, tetrahydropyranyl, dioxanyl, tetrametylén-sulfonyl, tetrametylén-sulfoxidyl, oxazoliny, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxaziny, tiazoliny, imidazoliny, tetrahydropyridiny, homopiperidinyl, pyrolino, tetrahydropyrimidiny, dekahydrochinoliny, dekahydroizochinoliny, tiomorfolinoskupina, tiazolidiny, dihydrooxaziny, dihydropyranyl, oxokanyl, heptakanyl, tioxanyl alebo ditianyl; kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³.

27. Protizápalové látky podľa nároku 26, kde

E je -NH-:

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinoliny, izochinoliny, pyraziny, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzoaxazolonyl, benzofuranyl, benzotiofenyl, benzpyrazolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxaziny, indanyl, indenyl, indolyl, indoliny, indolonyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl alebo indolinonyl, kde

G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je:

naftyl, chinoliny, izochinoliny, tetrahydronaftyl, tetrahydrochinoliny, tetrahydroizochinoliny, indanyl, indenyl alebo indolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^4 alebo R^5 skupinami;

X je:

fenyl, furanyl, tienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridinonyl, dihydropyridinonyl, maleimidyl, dihydromaleimidyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl; pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} -alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-8} alkyl-S(O)- alebo halogénom;

Y je:

väzba alebo

C_{1-4} nasýtený alebo nenasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden alebo viaceré z C atómov sú voliteľne nahradené s O, N alebo $S(O)_m$ a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, nitrilom, fenylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi, voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

Z je:

fenyl, heteroaryl vybraný z pyridinylu, piperazinylu, pyrimidinylu, pyridazinylu, pyrazinylu, imidazolylu, furanylu, tienylu a pyranily, heterocyklu vybraného z 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanylu, tetrahydropyrimidinylu, pentametylén-sulfidylu, pentametylén-sulfoxidylu, pentametylén-sulfonylu, tetrametylén-sulfidylu, tetrametylén-sulfoxidylu, tetrametylén-sulfonylu, tetrahydropyranylu, tetrahydrofuranylu, 1,3-dioxolanonylu, 1,3-dioxanonylu, 1,4-dioxanylu, morfolinoskupiny, tiomorfolinoskupiny, tiomorfolino-sulfoxidylu, piperidinylu, piperidinonylu, dihydrotiazolylu, dihydrotiazolyl-sulfoxidylu, pyrrolidinylu a dioxolanylu, ktoré sú voliteľne substituované jedným až tromi nitrilmi, C_{1-3} alkylom, C_{1-3} alkoxylom, aminoskupinou, mono- alebo di- $(C_{1-3}$ alkyl)aminoskupinou, $CONH_2$ alebo OH;

alebo Z je voliteľne substituovaný fenyl, heterocyklus alebo heteroaryl, ako je opísané vyššie v tomto odseku, pričom každý je zas voliteľne substituovaný halo-

génom, C₁₋₃alkylom alebo C₁₋₃alkoxylom;

alebo Z je nitril, nitril-C₁₋₃alkyl, C₁₋₆alkyl-S(O)_m, halogén, hydroxyskupina, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃acylamínoskupina, C₁₋₄alkoxyl, aminoskupina, mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amínokarbonyl, alebo aminoskupina mono alebo di-substituovaná amino-C₁₋₆alkylom alebo C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylom;

každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₆alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo S(O)_m, a kde tento C₁₋₆alkyl je voliteľne substituovaný jedným až tromi C₃₋₆cykloalkylmi, oxoskupinou, fenylom, dioxolanylom, pyrrolidinylom, furylom, izoxazolylom alebo izotiazolylom; pričom každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jednou až tromi skupinami vybranými z halogénu, C₁₋₃alkylu, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxyskupiny, nitrilu a C₁₋₃alkoxyly, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C₁₋₃alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy-C₁₋₃alkylom alebo fenylom; alebo analóg takejto cykloalkylovej skupiny, kde jedna až tri kruhové metylénové skupiny sú nezávisle nahradené s O, S, CHOH, >C=O, >C=S alebo NH;

oxo;

C₃₋₆alkynyl rozvetvený alebo nerozvetvený, pričom uhlíkový reťazec je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, NH alebo S(O)_m a kde táto alkynylová skupina je voliteľne nezávisle substituovaná jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrrolom, tetrahydropyranylom, C₁₋₄alkylom voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolínoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)amínoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C₁₋₄alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne

halogenované;

R^2 je nezávisle:

C_{1-5} rozvetvený alebo nerozvetvený alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, acetyl, aroyl, C_{1-4} rozvetvený alebo nerozvetvený alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, halogén, metoxykarbonyl, C_{1-2} alkyl-S(O)_m, voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, alebo fenyl-S(O)_m;

C_{1-3} alkoxy, hydroxyskupina, nitril, nitroskupina, halogén;

alebo amino-S(O)_m, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom alebo aryl- C_{0-3} alkylom, alebo aminoskupinou, kde N atóm je voliteľne nezávisle mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom, aryl- C_{0-3} alkylom, C_{1-3} acylom, C_{1-4} alkyl-S(O)_m alebo aryl- C_{0-3} alkyl-S(O)_m-, každý z uvedených alkylov a aryllov v tomto podseku je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jedným až dvoma C_{1-3} alkylmi alebo C_{1-3} alkoxylmi;

R^3 je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrolyl, pyrolidinyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol, pyrazolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi fenylmi, naftylom, heterocyklom alebo heteroarylom, ako je opísané vyššie v tomto odseku, C_{1-6} -alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, cyklopropanylom, cyklobutanylom, cyklopentanylom, cyklohexanylom, cykloheptanylom, bicyklopentanylom, bicyklohexanylom, bicykloheptanylom, fenyl- C_{1-5} -alkylom, naftyl- C_{1-5} alkylom, halogénom, oxoskupinou, hydroxylom, nitrilom, C_{1-3} -alkoxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, fenyloxyskupinou, naftyl-oxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo heterocyklusoxyskupinou, kde heteroarylová alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, nitroskupinou, aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, fenylaminoskupinou, naftylaminoskupinou, heteroarylovou alebo heterocyklickou aminoskupinou, kde heteroaryl alebo heterocyklická skupina je opísaná vyššie v tomto odseku, $NH_2C(O)$, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminokarbonylom, C_{1-5} alkyl-C(O)- C_{1-4} alkylom, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)amino- C_{1-5} alkyl, mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)amino-S(O)₂, R^7 - C_{1-5} alkyl, R^8 - C_{1-5} alkoxylom, R^9 -C(O)- C_{1-5} alkylom, R^{10} - C_{1-5} alkyl(R^{11})N, karboxy-mono- alebo di-(C_{1-5})-alkylaminoskupinou; C_{1-3} alkyl alebo C_{1-4} alkoxy, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne

halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR^{18} alebo C_{1-6} alkyl voliteľne substituovaný OR^{18} ;

aminoskupina alebo mono- alebo di- (C_{1-5}) -alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$; $R^{23}R^{24}NC(O)-$; $R^{26}CH_2C(O)N(R^{21})-$, $R^{23}R^{24}NC(O)-C_{1-2}$ alkoxyl alebo $R^{26}C(O)CH_2N(R^{21})-$;

C_{2-4} alkenyl substituovaný $R^{23}R^{24}NC(O)-$; alebo

C_{2-4} alkinyl s rozvetveným alebo nerozvetveným uhlíkovým reťazcom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným, kde jedna z metylénových skupín je voliteľne nahradená s O, a voliteľne nezávisle substituovaný jednou až dvoma oxoskupinami, pyrrolidinylom, pyrolylom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom, imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom alebo jedným alebo viacerými C_{1-4} -alkylmi voliteľne substituovanými jedným alebo viacerými halogénovými atómami;

C_{1-3} acyl; a

R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria imidazolyl, piperidinyl, morfolinoskupinu, piperazinyl alebo pyridinylový kruh.

28. Protizápalové látky podľa nároku 27, kde:

G je fenyl, pyridinyl, pyridonyl, naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, pyrazinyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, benzotiofenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzotiofenyl, benzoxazolyl, indanyl, indolyl, indolinyl, indolonyl alebo indolinonyl, kde G je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R^1 , R^2 alebo R^3 ;

Ar je naftyl:

X je

fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl, pričom každý je voliteľne nezávisle substituovaný jedným až tromi C_{1-4} -alkylmi, C_{1-4} alkoxylom, hydroxyskupinou, nitrilom, aminoskupinou, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkyl)aminoskupinou, mono- alebo di- (C_{1-3}) alkylamino)karbonylom, $NH_2C(O)$, C_{1-6} alkyl- $S(O)_m$ alebo halogénom;

Y je:

väzba alebo

C_{1-4} nasýtený uhlíkový reťazec, kde jeden alebo viaceré z C atómov je voliteľne

nahradený s O, N alebo S a kde Y je voliteľne nezávisle substituovaný nitrilom alebo oxoskupinou;

Z je:

fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, dihydrothiazolylsulfoxid, pyranyl, pyrrolidinyl, fenylpiperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]heptanyl, morfolinoskupina, tiomorfolinoskupina, tiomorfolino-sulfoxidyl, piperidinyl, piperidinonyl, piperazinyl alebo tetrahydropyrimidonyl, z ktorých každý je voliteľne substituovaný jedným až dvoma C_{1-2} alkylmi alebo C_{1-2} alkoxylmi; alebo

Z je hydroxyskupina, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxyl, C_{1-3} acylaminoskupina, C_{1-3} alkylsulfonyl, nitril- C_{1-3} alkyl alebo aminoskupina mono alebo di-substituovaná C_{1-3} alkoxy- C_{1-3} alkylom;

každý R^1 je nezávisle:

C_{1-5} alkyl rozvetvený alebo nerozvetvený voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O, N alebo $S(O)_m$, a kde tento C_{1-5} alkyl je voliteľne substituovaný oxoskupinou, dioxolanylom, pyrrolidinylom, furylom alebo fenylom, pričom každý je voliteľne substituovaný jedným až tromi halogénmi, C_{1-3} alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, hydroxylom, nitrilom a C_{1-3} alkoxylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl, bicyklopentanyl alebo bicyklohexanyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný a voliteľne substituovaný jednou až tromi C_{1-3} alkylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxy- C_{1-3} alkylom alebo fenylom; a analóg cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentanylu, cyklohexanylu, bicyklopentanylu alebo bicyklohexanylu, kde jedna kruhová metylénová skupina je nahradená s O;

oxo;

C_{2-4} alkinyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jedna alebo viaceré metylénové skupiny sú voliteľne nahradené s O, a voliteľne nezávisle substituované jednou až dvoma oxoskupinami, hydroxyskupinou, pyrrolidinylom, pyrrolylom, tetrahydropyranylom, C_{1-4} alkylom voliteľne substituovaným jedným alebo viacerými halogénovými atómami, nitrilom, morfolinoskupinou, piperidinylom, piperazinylom,

imidazolylom, fenylom, pyridinylom, tetrazolylom, alebo mono- alebo di(C_{1-3} alkyl)-aminoskupinou voliteľne substituovanou jedným alebo viacerými halogénovými atómami; alebo

silyl, ktorý obsahuje tri C_{1-2} alkylové skupiny voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované;

každý R^2 je nezávisle:

C_{1-4} alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, C_{1-4} alkoxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, bróm, chlór, fluór, metoxykarbonyl, metyl- $S(O)_m$, etyl- $S(O)_m$, každý voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo fenyl- $S(O)_m$; alebo R^2 je mono- alebo di- C_{1-3} acylaminoskupina, amino- $S(O)_m$, alebo - $S(O)_m$ -aminoskupina, kde N atóm je mono- alebo di-substituovaný C_{1-3} alkylom alebo fenylom, nitrilom, nitroskupinou alebo aminoskupinou;

každý R^3 je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, 2,5-pyrrolidín-dionyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol, pyrazolyl, každý z uvedených substituentov je voliteľne substituovaný jedným až tromi C_{1-3} alkylmi, ktoré sú voliteľne čiastočne alebo úplne halogenované, halogénom, oxoskupinou, hydroxylom, nitrilom a C_{1-3} alkoxylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným;

C_{1-3} alkyl alebo C_{1-3} alkoxyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný R^{17} ;

OR¹⁸ alebo C_{1-3} alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C_{1-3} alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R^{19} ;

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$; $R^{23}R^{24}NC(O)-$; $R^{26}CH_2C(O)N(R^{21})-$, $NH_2C(O)$ metoxyskupina alebo $R^{26}C(O)CH_2N(R^{21})-$;

C_{2-4} alkenyl substituovaný $R^{23}R^{24}NC(O)-$; alebo

C_{2-4} alkinyl substituovaný pyrrolidinylom alebo pyrolylom;

C_{1-3} acyl a

R^{23} a R^{24} spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu.

29. Protizápalové látky podľa nároku 28, kde

G je fenyl, pyridinyl pyridonyl, 2-naftyl, chinolinyl, izochinolinyl, dihydrobenzofuranyl,

indanyl, 5-indolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl, benzoxalolyl, 2,3-dihydrobenzoxazol-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl, indolinylyl, indolonylyl, alebo indolinonylyl, kde C je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

Ar je 1-naftyl;

X je:

fenyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl;

Y je:

väzba alebo

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂ alebo -NH-;

Z je

morfolinoskupina, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]-heptanyl, C₁₋₃alkoxyfenylpiperazinyl, hydroxyskupina, C₁₋₃alkyl, *N,N*-di-C₁₋₃alkoxy-C₁₋₃alkylaminoskupina, C₁₋₃acylaminoskupina, C₁₋₃alkylsulfonyl alebo nitril-C₁₋₃alkyl; každý R¹ je nezávisle:

C₁₋₅alkyl voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný, kde jeden alebo viaceré C atómy sú voliteľne nezávisle nahradené s O alebo N, a kde tento C₁₋₅alkyl je voliteľne substituovaný oxoskupinou, dioxolanylom, pyrrolidinylom, furylom alebo fenylom voliteľne substituovaným s C₁₋₃alkoxylom;

cyklopropyl, cyklopentanyl, cyklohexanyl a bicyklopentanyl voliteľne substituovaný jednou až tromi metylovými skupinami voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovanými, nitrilom, hydroxymetylom alebo fenylom; alebo 2-tetrahydrofuranyl substituovaný metylom; alebo trimetyl-silyl;

propinyl substituovaný hydroxylom alebo tetrahydropyrán-2-yloxyskupinou;

R² je

mono- alebo di-C₁₋₃acylaminoskupina, amino-S(O)_m alebo S(O)_m aminoskupina, kde N atóm je mono- alebo di-substituovaný C₁₋₃alkylom alebo fenylom, brómom, chlóróm, fluórom, nitrilom, nitroskupinou, aminoskupinou, metylsulfonylom voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaným alebo fenylsulfonylom;

každý R³ je nezávisle:

fenyl, morfolinoskupina, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, 2,5-pyrolidín-dionyl, imidazolyl, [1,3,4]oxadiazol alebo pyrazolyl, pričom každý je voliteľne substituovaný s C₁₋₂alkylom, ktorý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný;

C₁₋₃alkyl alebo C₁₋₃alkoxyl, pričom každý je voliteľne čiastočne alebo úplne halogenovaný alebo voliteľne substituovaný dietylaminoskupinou;

OR¹⁸ alebo C₁₋₃alkyl voliteľne substituovaný OR¹⁸;

aminoskupina alebo mono- alebo di-(C₁₋₃alkyl)aminoskupina voliteľne substituovaná R¹⁹;

CH₃C(O)NH-, R²²O-; R²³R²⁴NC(O)-; R²⁶CH₂C(O)N(R²¹)-, NH₂C(O)metoxyskupina alebo R²⁶C(O)CH₂N(R²¹)-,

C₂₋₄alkenyl substituovaný R²³R²⁴NC(O)-; alebo

C₂₋₄alkinyl substituovaný pyrrolidinylom alebo pyrolylom;

C₁₋₂acyl; a

R²³ a R²⁴ sú H alebo R²³ a R²⁴ spolu voliteľne tvoria morfolinoskupinu; a

R²⁶ je morfolinoskupina.

30. Protizápalové látky podľa nároku 29, kde

G je:

fenyl, pyridinyl, 5-indolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl, benzoxazolyl, 2,3-dihydrobenzoxazol-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl alebo 2-naftyl, kde C je voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými R¹, R² alebo R³;

X je:

imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl alebo pyrazinyl;

Y je:

väzba, CH₂(CN)CH₂-NH-CH₂, -CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂ alebo -NH-;

Z je morfolín-4-yl, dioxolán-2-yl, tetrahydrofuranyl, pyridinyl, 2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl, metoxyfenylpiperazinyl, hydroxyskupina, metyl, *N,N*-dimetoxyetylaminoskupina, acetylaminoskupina, metylsulfonyl alebo kyanoetyl;

každý R¹ je nezávisle:

terc-butyl, *sek*-butyl; *terc*-amyl-fenyl, tetrahydropyrán-2-yloxypropinyl, hydroxypropinyl, trihalogénmetyl, 2,2-dietylpropionyl alebo cyklohexanyl;

R² je chlór, nitroskupina, aminoskupina, nitril, metylsulfonylaminoskupina, diacetyl-

aminoskupina, fenylsulfonylaminoskupina, *N,N*-di(metylsulfonyl)aminoskupina, metylsulfonyl alebo trihalogénmetylsulfonyl;

R^3 je nezávisle:

metyl, C_{1-3} alkoxyl, metoxymetyl, hydroxypropyl, dimetylaminoskupina, C_{1-4} alkylaminoskupina, $NH_2C(O)$ metoxyskupina, acetyl, pyrolidinyl, imidazolyl, pyrazolyl, morfolinoskupina alebo morfolinokarbonyl.

31. Protizápalové látky podľa nároku 30, kde X je pyridinyl.

32. Protizápalové látky podľa nároku 31, kde pyridinyl je pripojený na Ar cez 3-pyridinylovú polohu.

33. Protizápalové látky vybrané zo skupiny:

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-(morfolín-4-yl)etyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-morfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-2-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-fur-2-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-2-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(2-(pyridín-2-yl)etyl-amino)cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-pyridín-3-yl)methylaminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(morfolín-4-yl-metyl)-fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutylamino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(4-metyl-3-karbamylfenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-hydroxypiperidín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(4-hydroxymorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(3-(morfolín-4-yl-metyl)-cyklohexenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tetrahydrofurán-3-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-metoxetyl)aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(3-kyanopropoxy)-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-morfolín-4-yl-metyl-piperidinylnaftalén-1-yl)-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N,N*-di-(2-kyanoetyl)aminometyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(furán-2-yl-metyl)-3-hydroxyfenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(tiomorfolín-4-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(3-karboxamidopiperidín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-yl-metyl)fenyl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(4-hydroxybutyloxy)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-kyanoetyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2,6-dimetylmorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metoxypyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyridín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-4-karbonyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl))-*N*-(pyridín-3-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(4-(*N*-(2-kyanoetyl))-*N*-(tetrahydrofurán-2-yl-metyl)aminometyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)-4-metoxypyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-morfolín-4-yl-propyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydro-pyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(5-(tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(6-metyl-pyridín-3-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(metylkarbonyl-amino)-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[3-*terc*-butyl-1'-(3-metylsulfanylpropyl)-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tetrahydropyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyltiopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(2-aminopyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[3-*terc*-butyl-1'-metyl-1'*H*-[1,4']bipyrazol-5-yl]-3-[4-(6-(morfolín-4-yl-metyl)fenyl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tetrahydrotiopyrán-4-yl-amino)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-karbonyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-*p*-tolyl-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(6-(1-oxo-tiomorfolín-4-yl-metyl)pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metylpyrimidín-5-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-(morfolín-4-yl-metyl)pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(2-*terc*-butyl-5-metyl-pyridín-4-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(3-*terc*-butyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(4-metyl-bifenyl-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(4-*terc*-butyl-bifenyl-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-izopropyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*sek*-butyl-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxymetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-(4-{6-[(3-metoxi-propyl)-metyl-amino]-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-pyridín-3-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-(1,1-dimetyl-propyl)-2-metoxi-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(2-metyl-pyrimidín-5-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(morfolín-4-karbonyl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid

1-(3-metyl-naftalén-2-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxi-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2,3-dimetyl-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;

1-{ 5-*terc*-butyl-2-metyl-3-[3-(tetrahydro-pyrán-2-yloxy)-prop-1-iny]-fenyl}-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-metoxi-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(2,2-dimetyl-propionyl)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(3-hydroxy-prop-1-iny)-2-metyl-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-2-(3-hydroxy-prop-1-iny)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolán-4-ylmetyl)-2-metoxi-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-metoxi-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butoxy-2-metoxi-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-(1-kyano-cyklopropyl)-2-metoxi-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[5-*terc*-butyl-3-(2-diethylamino-etyl)-2-metoxi-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[1,3]dioxolán-2-yl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-pyrolidín-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-dimetylamino-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-yl-metyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-propoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-hydroxymetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(2,6-dimetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-cyklohexyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(2,4-dimetoxi-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-nitro-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- N*-acetyl-*N*-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-[3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)naftalén-1-yl]-ureido]-fenyl)-acetamid;
- 1-(6-*terc*-butyl-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-etoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-izopropoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-imidazol-1-yl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-3-etyl-amino-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-bis(metánsulfón)amid;

1-[5-*terc*-butyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-fenyl]-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(2-metánsulfínyl-5-trifluórmetyl-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(4-(6-{bis(2-metoxy-etyl)-amino}-metyl)-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina;

N-[1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxyfenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-pyrolidín-3-yl]-acetamid;

1-(1-acetyl-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-propiónamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-metyl-benzooxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(3-trifluórmetánsulfonyl-fenyl)-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-izobutyramid;

2-(4-*terc*-butyl-2-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenoxy)-acetamid;

1-(5-*terc*-butyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-3-kyano-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-benzoxazol-7-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-benzénsulfónamid;

(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny etánsulfónovej;

- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metylsulfanyl-fenyl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyrimidín-5-yl)naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-pyridín-3-yl)-3-[4-(2-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- (5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-amid kyseliny 2,2,2-trifluór-etánsulfónovej;
- N*-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metyl-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyrazin-2-yl)-metán-sulfonamid;
- 1-[4-(6-{[bis(2-kyano-etyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(4-metyl-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-tiomorfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetyl-piperidín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(1-oxo-tetrahydro-tiopyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(tetrahydro-pyrán-4-ylamino)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-{[(2-kyano-etyl)-(tetrahydro-furán-2-ylmetyl)-amino]-metyl}-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(2-metoxymetyl-morfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(2-metyl-3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;
- amid kyseliny 1-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-ylmetyl)-piperidín-3-karboxylovej;
- 1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-[6-(1-oxo-1λ4-tiomorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl-naftalén-1-yl)]-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(3-oxo-piperazín-1-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[(tetrahydro-furán-3-ylamino)-metyl]-pyridín-3-yl})-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-[(2-kyano-etyl)-pyridín-3-ylmetyl-amino]-metyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2-oxa-5-aza-bicyklo[2.2.1]hept-5-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(2,6-dimetylmorfolín-4-ylmetyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-(4-{6-[4-(3-metoxy-fenyl)-piperazín-1-ylmetyl]-pyridín-3-yl})-naftalén-1-yl)-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(morfolín-4-karboxyl)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(5-morfolín-4-ylmetyl-pyrazín-2-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(6-*terc*-butyl-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazín-8-yl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

1-(3-amino-5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-močovina;

N-(5-{4-[3-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-ureido]-naftalén-1-yl}-pyridín-2-yl)-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-*N*-metyl-acetamid;

N-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-2,2,2-trifluór-acetamid;

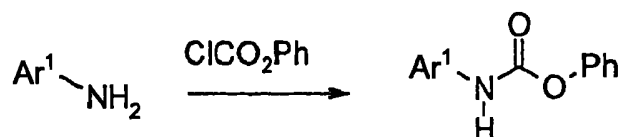
1-(5-*terc*-butyl-2-metoxy-fenyl)-3-{4-[6-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-naftalén-1-yl}-močovina;

3-*terc*-butyl-fenylester kyseliny [4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-karbámovej;

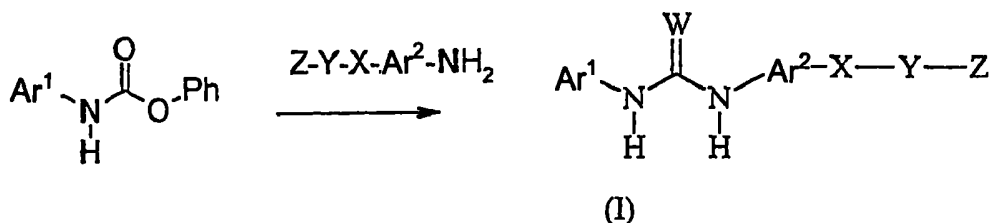
N-(5-*tert*-butyl-2-metoxy-3-{3-[4-(6-morfolín-4-ylmetyl-pyridín-3-yl)-naftalén-1-yl]-ureido}-fenyl)-metánsulfonamid
a ich farmaceuticky prijateľné deriváty.

34. Spôsob výroby protizápalových látok všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje:

a) reagovanie arylamínu s fenyl-chlórmmravčanom vo vhodnom halogenovanom rozpúšťadle s vhodnou bázou pri 0 až 85 °C počas asi 2 až 24 hodín:



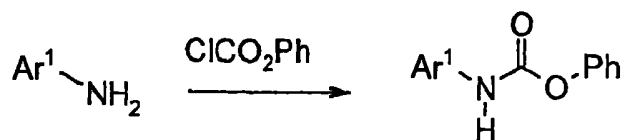
b) izolovanie a následne reagovanie produktu z kroku a) s arylamínom uvedeným nižšie v neprotickom bezvodom rozpúšťadle pri 0 až 110 °C počas asi 2 až 24 hodín, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca I



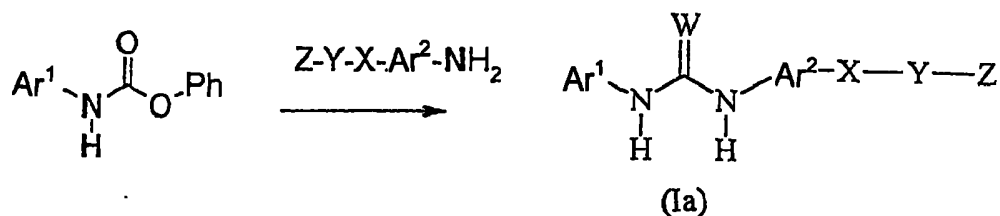
kde W je O a Ar¹, Ar², X, Y a Z sú určené v nároku 1.

35. Spôsob výroby protizápalových látok všeobecného vzorca Ia podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje:

a) reagovanie arylamínu s fenyl-chlórmmravčanom vo vhodnom halogenovanom rozpúšťadle s vhodnou bázou pri 0 až 85 °C počas asi 2 až 24 hodín:



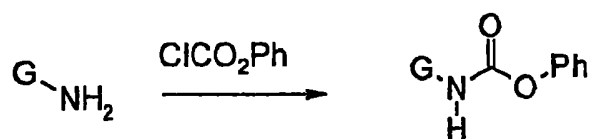
b) izolovanie a následne reagovanie produktu z kroku a) s arylamínom uvedeným nižšie v neprotickom bezvodom rozpúšťadle pri 0 až 110 °C počas asi 2 až 24 hodín, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca Ia



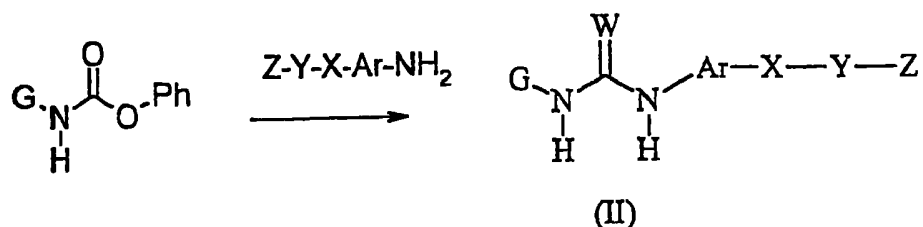
kde W je O a Ar¹, Ar², X, Y a Z sú určené v nároku 9.

36. Spôsob výroby protizápalových látok všeobecného vzorca II podľa nároku 17, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje:

a) reagovanie arylamínu s fenyl-chlórmravčanom vo vhodnom halogenovanom rozpúšťadle s vhodnou bázou pri 0 až 85 °C počas asi 2 až 24 hodín:



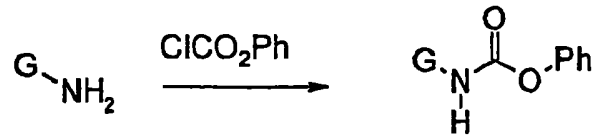
b) izolovanie a následne reagovanie produktu z kroku a) s arylamínom uvedeným nižšie v neprotickom bezvodom rozpúšťadle pri 0 až 110 °C počas asi 2 až 24 hodín, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca II



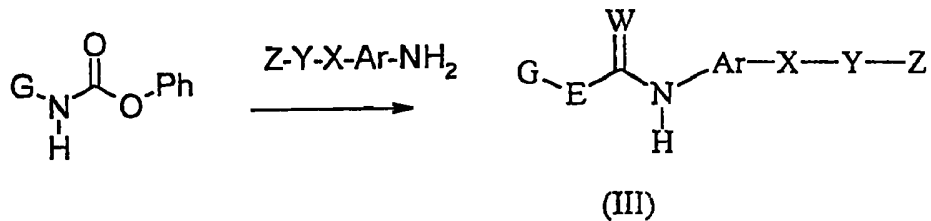
kde W je O a G, Ar, X, Y a Z sú určené v nároku 17.

37. Spôsob výroby protizápalových látok všeobecného vzorca III podľa nároku 25, vyznačujúci sa tým, že zahrnuje:

a) reagovanie arylamínu s fenyl-chlórmmravčanom vo vhodnom halogenovanom rozpúšťadle s vhodnou bázou pri 0 až 85 °C počas asi 2 až 24 hodín:



b) izolovanie a následne reagovanie produktu z kroku a) s arylamínom uvedeným nižšie v neprotickom bezvodom rozpúšťadle pri 0 až 110 °C počas asi 2 až 24 hodín, čím sa tvorí zlúčenina všeobecného vzorca III



kde E je N-H, W je O a G, Ar, X, Y a Z sú definované v nároku 25.

38. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje farmaceuticky účinné množstvo protizápalovej látky podľa nárokov 1, 9, 17 alebo 25.

39. Použitie protizápalových látok podľa nárokov 1, 9, 17 alebo 25 na výrobu lieku na liečenie chorôb sprostredkovaných cytokínmi.

40. Použitie podľa nároku 39, kde cytokínom sprostredkovaná choroba je vybraná zo skupiny: reumatoidná artritída, osteoartritída, Crohnova choroba, ulceratívna kolitída, skleróza multiplex, Guillain-Barreov syndróm, psoriáza, choroba štep versus hostiteľ, systemická lupúzna erytematóza, diabetes, syndróm toxického šoku, osteoporóza, Alzheimerova choroba, akútna a chronická bolesť, kontaktná dermatitída a ateroskleróza.

41. Použitie protizápalových látok podľa nárokov 1, 9, 17 alebo 25 na výrobu lieku na liečenie neutrofilmi sprostredkovaných chorôb vybraných zo

skupiny: mŕtvica, infarkt myokardu, tepelné poranenie, syndróm respiračných ťažkostí dospelých (ARDS), mnohonásobné orgánové poranenia sekundárne po úraze, akútna glomerulonefritída, dermatózy s akútnymi zápalovými zložkami, akútna hnisavá meningitída, hemodialýza, leukoferéza, syndróm spojený s granulocytovou transfúziou, a nekrotizujúca enterokolitída.