



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 603 T2 2006.02.16**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 165 516 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 603.0**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/03865**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 907 295.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/55139**
(86) PCT-Anmeldetag: **16.02.2000**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.09.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2002**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.10.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 231/38 (2006.01)**
C07D 213/38 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
124148 P 12.03.1999 US
165867 P 16.11.1999 US

(73) Patentinhaber:
**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
Ridgefield, Conn., US**

(74) Vertreter:
**Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass.,
64560 Riedstadt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
BETAGERI, Rajashehar, Bethel, US;
**BREITFELDER, Steffen, Danbury, US; CIRILLO, F.,
Pier, Woodbury, US; GILMORE, A., Thomas,
Middlebury, US; HICKEY, R., Eugene, Danbury, US;**
**KIRrane, M., Thomas, Danbury, US; MORIAK, H.,
Monica, Danbury, US; MOSS, Neil, Ridgefield, US;**
**PATEL, R., Usha, Brookfield, US; PROUDFOOT, R.,
John, Newtown, US; REGAN, R., John, Larchmont,
US; SHARMA, Rajiv, Foster City, US; SUN,
Sanxing, Danbury, US; SWINAMER, D., Alan,
Bethel, US; TAKAHASHI, Hidenori, LaGrangeville,
US**

(54) Bezeichnung: **HETEROCYKLISCHER HARNSTOFF UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS ENTZÜNDUNGS-
HEMMENDE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen, welche die Bildung von an Entzündungsprozessen beteiligten Zytokinen hemmen und somit zur Behandlung von mit Entzündungen zusammenhängenden Erkrankungen und pathologischen Zuständen wie chronisch-entzündlichen Erkrankungen nützlich sind.

[0002] Die vorliegende Erfindung bezieht sich zudem auf Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und auf diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) sind wichtige biologische Entitäten, die gesamt-haft als proinflammatorische Zytokine bezeichnet werden. Diese wie auch mehrere andere verwandte Moleküle vermitteln die Entzündungsreaktion, die mit der immunologischen Erkennung von infektiösen Erregern zusammenhängt. Die Entzündungsreaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Eindämmung und Kontrolle von pathogenen Infektionen.

[0004] Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen hängen zudem mit einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen wie toxischem Shock-Syndrom, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes und entzündlichen Darmerkrankungen zusammen (Dinarello, C.A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). Bei diesen Erkrankungen wird ein grosser Teil der beobachteten Pathophysiologie durch chronische Erhöhung der Entzündung ausgelöst oder verursacht. Beispielsweise dringen Entzündungszellen in das rheumatoide Synovialgewebe ein, was zu einer Zerstörung von Knorpel und Knochen führt (Koch, A.E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28–38). Ein wichtiger und akzeptierter therapeutischer Ansatz für mögliche medikamentöse Interventionen bei diesen Erkrankungen besteht in der Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF (welches in seiner ausgeschütteten zellfreien Form auch als TNF- α bezeichnet wird) und IL-1 β . Eine Anzahl von Anti-Zytokin-Therapien wird zur Zeit in klinischen Studien geprüft. Mit einem gegen TNF- α gerichteten monoklonalen Antikörper konnte bei einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen Wirksamkeit gezeigt werden (Heath, P., "CDP571: An engineered Human IgG4-Anti-TNF α Antibody" IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24–5, 1997). Diese umfassen die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Rankin, E.C.C., et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334–342 und Stack, W.A., et al., 1997, Lancet 349: 521–524). Es wird angenommen, dass der monoklonale Antikörper durch Bindung sowohl an löslichem TNF- α wie auch an membrangebundenem TNF wirkt.

[0005] Es wurde ein löslicher TNF α -Rezeptor massgeschneidert, welcher mit TNF- α interagiert. Dieser Ansatz ist dem oben für die gegen TNF- α gerichteten monoklonalen Antikörper beschriebenen ähnlich; beide Wirkstoffe binden an lösliches TNF- α , wodurch dessen Konzentration reduziert wird. Eine Version dieses Konstruktes, genannt Enbrel (Immunex, Seattle, WA), zeigte kürzlich in einer klinischen Studie der Phase III Wirksamkeit bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Eine andere Version des TNF- α -Rezeptors, Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) zeigte in verschiedenen Tiermodellen von allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenschädigung Wirksamkeit. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, welches durch Fusion des löslichen menschlichen 55 kDa TNF-Rezeptors an die Scharnierregion der schweren Kette [des] IgG1-Gens konstruiert ist und in eukaryoten Zellen exprimiert wird (Renzetti, et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S 143).

[0006] IL-1 wurde für eine ganze Reihe von Krankheitsprozessen als immunologisches Effektor-Molekül in Betracht gezogen. Der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) war in klinischen Studien am Menschen untersucht worden. Es wurde Wirksamkeit für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis gezeigt (Anril, Amgen). In einer klinischen Studie der Phase III am Menschen reduzierte IL-1ra die Mortalitätsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). Die Osteoarthritis ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, die durch die Zerstörung des Gelenkknorpels charakterisiert ist. IL-1 ist in der Synovialflüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken nachweisbar. In verschiedenen experimentellen Modellen der Arthritis wurde gezeigt, dass Antagonisten von IL-1 den Abbau von Knorpelmatrix-Komponenten verringern (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Mediator der kardiovaskulären Homöostase, Neurotransmission und Immunfunktion; kürzlich wurde gezeigt, dass NO wichtige Einflüsse bei der Modulation des Knochenumbaus ausübt. Zytokine wie IL-1 und TNF sind wirksame Stimulatoren der NO-Bildung. NO ist ein wichtiges Regulationsmolekül im Knochen, das einen Einfluss auf Zellen der Oste-

oblasten- und Osteoklasten-Linien hat (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Die Förderung der Zerstörung von Betazellen, welche zum Insulin-abhängigen Diabetes mellitus führt, zeigt eine Abhängigkeit von IL-1. Ein Teil dieser Schädigung wird möglicherweise durch andere Effektoren wie Prostaglandine und Thromboxane vermittelt. IL-1 kann diesen Prozess dadurch beeinflussen, dass es sowohl den Spiegel der Cyclooxygenase II wie auch das Ausmass der Exprimierung von induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthetase beeinflusst (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24).

[0007] Von Inhibitoren der Zytokin-Bildung wird erwartet, dass sie die Exprimierung der induzierbaren Cyclooxygenase (COX-2) blockieren. Es wurde gezeigt, dass die COX-2-Exprimierung durch Zytokine verstärkt wird, und es wird angenommen, dass die Isoform der Cyclooxygenase für die Entzündung verantwortlich ist (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888.) Demnach würde von den Inhibitoren von Zytokinen wie IL-1 angenommen, dass sie Wirksamkeit gegen Erkrankungen zeigen, die zur Zeit mit COX-Inhibitoren wie den bekannten NSARs behandelt werden. Diese Erkrankungen umfassen akute und chronische Schmerzen sowie Entzündungs-Symptome und kardiovaskuläre Erkrankungen.

[0008] Erhöhte Werte mehrerer Zytokine wurden während aktiven entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) nachgewiesen. Bei Patienten mit IBD liegt ein Ungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra in der Schleimhaut vor. Eine ungenügende Bildung von endogenem IL-1ra könnte zur Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli, et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49). Der Morbus Alzheimer ist durch die Anwesenheit von Ablagerungen des Beta-Amyloidproteins, von neurofibrillären Verflechtungen und von cholinergischer Dysfunktion in der gesamten Hippocampusregion gekennzeichnet. Die beim Morbus Alzheimer gefundenen strukturellen und metabolischen Schädigungen werden möglicherweise von einer anhaltenden Erhöhung des IL-1 verursacht (Holden, et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559). Es wurde eine Bedeutung von IL-1 bei der Pathogenese des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) nachgewiesen. IL-1ra zeigte einen klaren Zusammenhang mit akuten entzündlichen Ereignissen wie auch mit den verschiedenen Erkrankungsstufen bei der Pathophysiologie der HIV-Infektion (Kreuzer, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 und TNF sind beide an der periodontalen Erkrankung beteiligt. Der mit der periodontalen Erkrankung zusammenhängende Zerstörungsprozess wird möglicherweise durch eine Fehlregulierung von sowohl IL-1 wie auch TNF verursacht (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

[0009] Proinflammatorische Zytokine wie TNF α und IL-1 β sind zudem wichtige Mediatoren von septischem Schock und der damit zusammenhängenden kardiopulmonalen Dysfunktion, akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und multiplen Organversagen. TNF- α wurde zudem mit der Kachexie und dem Muskelabbau in Zusammenhang gebracht, die mit der HIV-Infektion einhergehen (Lahdiverta et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289). Adipositas ist mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet. Abnormitäten der TNF- α -Exprimierung wurden für jeden der obigen Krankheitszustände festgestellt (Loffreda, et al., 1998, FASEB J. 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte Spiegel von TNF- α bei anderen Essstörungen wie Anorexie und Bulimia nervosa beteiligt sind. Es werden pathophysiologische Parallelen zwischen Anorexia nervosa und Krebs-Kachexie gezogen (Holden, et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). Für HU-211, ein Inhibitor der TNF- α -Bildung, wurde in einem experimentellen Modell eine Verbesserung des Verlaufs bei geschlossenen Hirnverletzungen gezeigt (Shohami, et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169). Von der Atherosklerose ist bekannt, dass sie eine entzündliche Komponente hat, und es wurde vorgeschlagen, dass Zytokine wie IL-1 und TNF die Erkrankung fördern. In einem Tiermodell wurde gezeigt, dass ein IL-1-Rezeptorantagonist die Bildung von Fettstreifen hemmt (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

[0010] Die abnorme Exprimierung von induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Hypertonie bei spontan hypertonen Ratten in Zusammenhang gebracht (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643). IL-1 spielt eine Rolle bei der Exprimierung von iNOS und dürfte dementsprechend auch eine Rolle bei der Pathogenese der Hypertonie spielen (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

[0011] Von IL-1 wurde zudem gezeigt, dass es bei Ratten eine Uveitis induziert, die mit IL-1-Hemmern inhibiert werden konnte. (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Es wurde gezeigt, dass Zytokine, einschliesslich IL-1, TNF und GM-CSF die Proliferation von Blasten der akuten myelogenen Leukämie stimulieren (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65). Es wurde gezeigt, dass IL-1 für die Entwicklung sowohl von irritierender als auch von allergischer Kontaktdermatitis essentiell ist. Eine epikutane Sensibilisierung kann durch Verabreichung eines gegen IL-1 gerichteten monoklonalen Antikörpers vor der epikutanen Applikation eines Allergens verhindert werden (Muller, et al., 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177). Die mit IL-1-Knock-out-Mäusen erhaltenen Daten weisen auf die kritische Beteiligung dieses Zytokins bei Fieber hin (Kluger et al., 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141). Eine Anzahl von Zytokinen, einschliesslich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8 initiieren die Akutphasenreaktion, welche für Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen,

zellulären Hypermetabolismus und multiple endokrine und enzymatische Reaktionen typisch ist (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813). Die Bildung dieser entzündlichen Zytokine folgt umgehend nach einem Trauma oder einer pathogenen Invasion des Organismus.

[0012] Andere proinflammatorische Zytokine wurden mit einer Reihe von Krankheitszuständen in Zusammenhang gebracht. IL-8 korreliert mit dem Einstrom von Neutrophilen an Entzündungs- oder Verletzungsorten. Die Blockade von Antikörpern gegen IL-8 hat gezeigt, dass IL-8 bei der mit Neutrophilen zusammenhängenden Gewebeverletzung bei akuten Entzündungen eine Rolle spielt (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Dementsprechend kann ein Inhibitor der IL-8-Bildung bei der Behandlung von vornehmlich durch Neutrophile vermittelten Erkrankungen nützlich sein, beispielsweise bei Schlaganfall und Myokardinfarkt – allein oder im Anschluss an eine thrombolytische Therapie – bei Verbrennungen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), multiplen Organverletzungen infolge eines Traumas, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen das Zentralnervensystem betreffende Erkrankungen, Hämodialyse, Leukopherese, Granulozyten-Transfusions-assoziiertem Syndrom und nekrotisierender Enterokolitis. Das Rhinovirus löst die Bildung von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen, vornehmlich IL-8, aus, was zu symptomatischen Erkrankungen wie der akuten Rhinitis führt (Winther et al., 1998, Am J Rhinol. 12, 17).

[0013] Andere Situationen, welche von IL-8 beeinflusst werden, umfassen die Myokardischämie und Reperfusionverletzungen, entzündliche Darmerkrankungen und viele andere.

[0014] Das proinflammatorische Zytokin IL-6 wurde mit der Akutphasenreaktion in Zusammenhang gebracht. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl von onkologischen Erkrankungen, welche multiple Myelome und damit zusammenhängende Plasmazell-Dyskrasien einschliessen (Treon, et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42). Es wurde zudem gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator der Entzündung im Zentralnervensystem ist. Erhöhte Spiegel von IL-6 werden bei mehreren neurologischen Erkrankungen gefunden, welche AIDS-Demenz-Komplex, Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, systemischen Lupus erythematosus, ZNS-Trauma sowie virale und bakterielle Meningitis einschliessen (Gruol, et al., 1997, Molecular Neurobiology 15: 307). IL-6 spielt zudem eine signifikante Rolle bei der Osteoporose. In Mausmodellen wurde gezeigt, dass es die Knochenresorption beeinflusst und die Osteoklasten-Aktivität induziert (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Zwischen Osteoklasten von normalem Knochen und denjenigen von Knochen bei Patienten mit Morbus Paget bestehen in vivo starke Unterschiede bezüglich der Zytokine, beispielsweise der IL-6-Spiegel (Mills, et al., 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16). Es wurde gezeigt, dass eine Reihe von Zytokinen bei der Krebs-Kachexie beteiligt ist. Der Schweregrad von wichtigen Parametern der Kachexie kann durch die Behandlung mit gegen IL-6 gerichteten Antikörpern oder mit IL-6-Rezeptorantagonisten verringert werden (Strassmann, et al., 1995, Cytokins Mol Ther. 1, 107). Verschiedene Infektionskrankheiten wie beispielsweise Influenza lassen vermuten, dass IL-6 und IFN-alpha sowohl bei der Entstehung von Symptomen als auch bei der Abwehr des Wirts wichtige Faktoren sind (Hayden, et al., 1998, J Clin Invest. 101, 643). Eine Überexprimierung von IL-6 wurde mit der Pathologie einer Reihe von Erkrankungen, welche multiple Myelome, rheumatoide Arthritis, Castleman-Erkrankung, Psoriasis und post-menopausale Osteoporose einschliessen, in Zusammenhang gebracht (Simpson, et al., 1997, Protein Sci. 6, 929). Verbindungen, die mit der Bildung von Zytokinen einschliesslich IL-6 und TNF interferierten, waren bei der Blockierung einer passiven kutanen Anaphylaxie in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050).

[0015] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Zytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von [therapeutischen] Erkrankungen. Es beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern es reguliert auch mehrere andere Zellen, die an der akuten und chronischen Entzündung beteiligt sind. Die Behandlung mit GM-CSF wurde bei mehreren Krankheitszuständen versucht, beispielsweise zur Heilung von Verbrennungswunden, bei der Auflösung von Hauttransplantaten wie auch bei einer durch Zytostatika und Radiotherapie induzierten Mukositis (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). GM-CSF scheint zudem eine wichtige Rolle bei der Replikation des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) in Zellen der Makrophagenlinie zu spielen, was für die AIDS-Therapie bedeutsam ist (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). Bronchialasthma ist durch einen entzündlichen Prozess in den Lungen gekennzeichnet. Die beteiligten Zytokine umfassen nebst anderen das GM-CSF (Lee, 1998, JR Coll Physicians Lond 32, 56).

[0016] Interferon- γ (IFN- γ) wurde mit einer Reihe von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Es wurde mit erhöhten Kollagenablagerungen in Zusammenhang gebracht, welche ein zentrales histopathologisches Merkmal von Graff-versus-host-Erkrankungen sind (Parkman, 1998, Curr Opin Hematol. 5, 22). Nach einer Nierentransplantation wurde bei einem Patienten eine akute myelogene Leukämie diagnostiziert. Die retrospektive Analyse der peripheren Blut-Zytokine ergab erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN- γ . Diese erhöhten

Spiegel stimmten mit einem Anstieg der Anzahl der Leukozytenzahl im peripheren Blut überein (Burke, et al., 1995, Leuk Lymphoma. 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängigem Diabetes (Typ 1) kann mit der Anreicherung von IFN- γ bildenden T-Zellen in den Inselzellen des Pankreas korreliert werden (Ablumunits, et al., 1998, J Autoimmun. 11, 73). IFN- γ führt zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 zur Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im Zentralnervensystem bei Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) und AIDS-Demenz-Komplex (Martino et al., 1998, Ann Neurol. 43, 340). Atherosklerotische Läsionen führen zu arteriellen Erkrankungen, welche zu kardialen oder zerebralen Infarkten führen können. In diesen Läsionen sind viele aktivierte Immunzellen, vornehmlich T-Zellen und Makrophagen, vorhanden. Diese Zellen bilden grosse Mengen von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF, IL-1 und IFN- γ . Von diesen Zytokinen wird angenommen, dass sie an der Förderung von Apoptose oder programmiertem Zelltod der umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen beteiligt sind, was zu den atherosklerotischen Läsionen führt (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Allergische Subjekte bilden nach einem Kontakt mit Wespengift für IFN- γ spezifische mRNA (Bonay, et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 342). Es wurde gezeigt, dass die Exprimierung einer Reihe von Zytokinen, einschliesslich IFN- γ , nach einem verzögerten Typ von Hypersensibilitätsreaktion erhöht ist, was auf eine Rolle von IFN- γ bei der atopischen Dermatitis hinweist (Szepietowski, et al., 1997, Br J Dermatol. 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden in Fällen von tödlicher zerebraler Malaria durchgeführt. Es wurden Anzeichen für erhöhtes IFN- γ und anderen Zytokinen beobachtet, was auf eine Rolle bei dieser Erkrankung hinweist (Udomsangpetch et al., 1997, Am J Trop Med Hyg. 57, 501). Die Bedeutung von freien Radikalspezies bei der Pathogenese von verschiedenen infektiösen Erkrankungen wurde belegt. Als Antwort auf eine Infektion mit gewissen Viren wird über die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- γ der Stickstoffmonoxid-Synthese-Weg aktiviert (Akaike, et al., 1998, Proc Soc Exp Biol Med. 217, 64). Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) chronisch infiziert sind, können eine Zirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln. Die virale Gen-Exprimierung und - Replikation bei HBV-transgenen Mäusen kann durch einen über IFN- γ , TNF und IL-2 vermittelten Posttranskriptionsmechanismus unterdrückt werden (Chisari, et al., 1995, Springer Semin Immunopathol. 17, 261). IFN- γ kann eine Zytokin-induzierte Knochenresorption selektiv inhibieren. Es scheint dies über die Mitwirkung von Stickstoffmonoxid (NO) zu tun, welches ein wichtiges Regulationsmolekül im Knochenumbau ist. NO könnte als Mediator von Knochenkrankungen beteiligt sein, wobei diese beispielsweise die folgenden Erkrankungen umfassen: rheumatoide Arthritis, Tumor-assoziierte Osteolyse und postmenopausale Osteoporose (Evans, et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Studien mit gendefizienten Mäusen haben gezeigt, dass die IL-12-abhängige Bildung von IFN- γ bei der Kontrolle von frühem parasitärem Wachstum kritisch ist. Obwohl dieser Prozess von Stickstoffmonoxid unabhängig ist, scheint die Kontrolle von chronischen Infektionen NO-abhängig zu sein (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352, 1355). NO ist ein wichtiger Vasodilatator, und es gibt überzeugende Hinweise für seine Rolle beim kardiovaskulären Schock (Kilbourn, et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN- γ wird für die Progression von chronischen intestinalen Entzündungen bei Erkrankungen wie Morbus Crohn und entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) benötigt, wobei dies vermutlich über die Vermittlung von CD4+-Lymphozyten, wahrscheinlich vom Phenotyp TH1, erfolgt (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Ein erhöhter Serumspiegel von IgE geht mit verschiedenen atopischen Erkrankungen wie dem Bronchialasthma und der atopischen Dermatitis einher. Der Spiegel von IFN- γ war mit dem Serum-IgE negativ korreliert, was auf eine Rolle von IFN- γ bei atopischen Patienten hinweist (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

[0017] Verbindungen, welche die Freisetzung von einem oder mehreren der vorangehend erwähnten entzündlichen Zytokine modulieren, können bei der Behandlung von mit der Freisetzung von diesen Zytokinen zusammenhängenden Erkrankungen nützlich sein. Beispielsweise beschreibt die WO 98/52558 Heteroaryl-Harnstoff-Verbindungen, für die Hinweise bestehen, dass sie bei der Behandlung der durch Zytokine vermittelten Erkrankungen nützlich sind. Die WO 99/23091 beschreibt eine andere Klasse von Harnstoff-Verbindungen, welche als antientzündliche Wirkstoffe nützlich sind.

[0018] Das U.S. Pat. Nr. 5,162,360 beschreibt N-substituierte Aryl-N'-heterozyklisch substituierte Harnstoff-Verbindungen, die als nützlich für die Behandlung der Hypercholesterinämie und der Atherosklerose beschrieben werden.

[0019] Die oben zitierten Arbeiten stützen das Prinzip, wonach die Inhibition der Zytokin-Bildung zur Behandlung verschiedener Krankheitszustände vorteilhaft sein wird. Einige Proteintherapeutika befinden sich in der fortgeschrittenen Entwicklung oder sind für die Verwendung bei einzelnen Erkrankungen zugelassen. Proteintherapeutika sind in der Herstellung kostspielig und bieten Probleme bezüglich der Bioverfügbarkeit und der Stabilität. Demnach besteht ein Bedarf für neue, in Form kleiner Moleküle vorliegende Inhibitoren der Zytokin-Bildung, welche sich durch optimierte Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Verträglichkeitsprofile auszeichnen.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

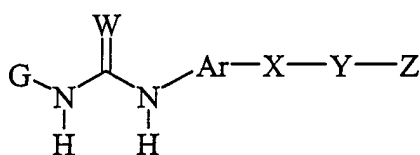
[0020] Angesichts der oben zitierten Arbeiten besteht ein klarer Bedarf für Verbindungen, welche die Zytokin-Bildung inhibieren, um verschiedene Krankheitszustände zu behandeln.

[0021] Demnach besteht ein Ziel der Erfindung in der Bereitstellung neuer Verbindungen, welche die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor inhibieren, wie auch in deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen umfassenden Erkrankungen und pathologischen Zuständen wie chronisch-entzündliche Erkrankungen.

[0022] Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten neuen Verbindungen anzugeben.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0023] Es werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt:



(II)

worin gilt:

G ist Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, Benzothiophenyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Indanyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R₁, R₂ oder R₃ substituiert ist;

Ar ist Naphthyl;

X ist:

Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperdinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, wovon jedes gegebenenfalls unabhängig mit einem bis drei C₁₋₄Alkyl, C₁₋₄Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di-(C₁₋₃alkyl)amino, Mono- oder Di-(C₁₋₃alkylamino)carbonyl, NH₂C(O), C₁₋₆Alkyl-S(O)_m oder Halogen substituiert ist;

Y ist:

eine Bindung oder

eine C₁₋₄-gesättigte Kohlenstoffkette, worin eines der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch O, N oder S ersetzt ist, und worin Y gegebenenfalls unabhängig mit einer Oxo-Gruppe substituiert ist;

Z ist:

Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxid, Pyranyl oder Pyrrolidinyl, welche gegebenenfalls mit einem bis zwei C₁₋₂Alkyl oder C₁₋₂Alkoxy substituiert sind;

Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl oder Tetrahydropyrimidonyl, welche gegebenenfalls mit einem bis zwei C₁₋₂Alkyl oder C₁₋₂Alkoxy substituiert sind; oder

C₁₋₃Alkoxy;

jedes R₁ bedeutet unabhängig:

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes und gegebenenfalls mit einem mit null bis drei Halogen substituierten Phenyl substituiertes C₃₋₅Alkyl, ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₃Alkyl, ein Hydroxy, Nitril oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₃Alkoxy;

ein Cyclopropyl, Cylobutyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl, Bicylopentanyl oder Bicylohexanyl, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten C₁₋₃Alkyl-Gruppen substituiert ist, ein CN, HydroxyC₁₋₃alkyl oder Phenyl; und ein Analogon von Cyclopropyl, Cylobutyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl, Bicylopentanyl oder Bicylohexanyl, worin eine Ring-Methylen-Gruppe durch O ersetzt ist; und

ein Silyl, das drei unabhängig gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierte C₁₋₂-Alkyl-Gruppen enthält;

jedes R₂ bedeutet unabhängig:

ein Bromo, Chloro, Fluoro, Methoxy, Methylsulfonyl oder Nitril;

jedes R₃ bedeutet unabhängig:

ein Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolylidinyl, 2,5-Pyrrolidin-dionyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, wobei jedes der oben erwähnten gegebenenfalls mit einem bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halo-

genierten C₁₋₃-Alkyl substituiert ist, ein Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril und ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₃-Alkyloxy;
 C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit R₁₇ substituiert ist;
 ein OR₁₈ oder ein gegebenenfalls mit OR₁₈ substituiertes C₁₋₃-Alkyl;
 ein Amino oder ein gegebenenfalls mit R₁₉ substituiertes Mono- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino;
 R₂₀C(O)N(R₂₁)-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)(R₂₁)- oder R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;
 ein mit R₂₃R₂₄NC(O)- substituiertes C₂₋₄-Alkenyl; oder
 ein mit Pyrrolidinyl oder Pyrrolyl substituiertes C₂₋₄-Alkinyl;
 jedes R₁₇, R₁₉, R₂₅ und R₂₆ bedeutet unabhängig:
 ein Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes Mono- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino;
 R₁₈ bedeutet unabhängig:
 Wasserstoff oder ein gegebenenfalls unabhängig mit Oxo oder R₂₅ substituiertes C₁₋₄-Alkyl;
 R₂₀ bedeutet unabhängig:
 ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₁₀-Alkyl, Phenyl oder Pyridinyl;
 R₂₁ bedeutet unabhängig:
 Wasserstoff oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₃-Alkyl;
 jedes R₂₂, R₂₃ und R₂₄ bedeutet unabhängig:
 Wasserstoff, ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C₁₋₆-Alkyl, wobei besagtes C₁₋₆-Alkyl gegebenenfalls von einem oder mehreren O, N oder S unterbrochen ist, wobei besagtes C₁₋₆-Alkyl zudem gegebenenfalls unabhängig mit Mono- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)amino substituiert ist, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino substituiert ist;
 oder R₂₃ und R₂₄ bilden zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom gegebenenfalls Morpholino;
 m ist 0, 1 oder 2;
 W ist O oder S
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0024] In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung werden Verbindungen der Formel (II) wie gerade oben beschrieben bereitgestellt, wobei gilt:

G ist Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinoliny, Isochinoliny, Dihydrobenzofuranyl, Indanyl, Indoliny, Indolonyl, oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R₁, R₂ oder R₃ substituiert ist;

Ar ist 1-Naphthyl;

X ist:

Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;

Y ist:

eine Bindung oder -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, oder -NH-;

jedes R₁ bedeutet unabhängig:

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes und gegebenenfalls mit Phenyl substituiertes C₃₋₅-Alkyl;

Cyclopropyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl und Bicylopentanyl, welche gegebenenfalls mit einer bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Methylgruppen substituiert sind, CN, Hydroxymethyl oder Phenyl; oder ein mit Methyl substituiertes 2-Tetrahydrofuranyl; oder Trimethylsilyl;

jedes R₃ bedeutet unabhängig:

ein Phenyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imidazolyl oder Pyrazolyl, worin jedes der oben erwähnten gegebenenfalls mit einem gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten C₁₋₂-Alkyl substituiert ist;

ein C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit Diethylamino substituiert ist;

OR₁₈ oder ein gegebenenfalls mit OR₁₈ substituiertes C₁₋₃-Alkyl;

ein Amino oder ein gegebenenfalls mit R₁₉ substituiertes Mono- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino;

CH₃C(O)NH-, R₂₂O-; R₂₃R₂₄NC(O)-; R₂₆CH₂C(O)N(R₂₁)- oder R₂₆C(O)CH₂N(R₂₁)-;

ein mit R₂₃R₂₄NC(O)- substituiertes C₂₋₄-Alkenyl; oder

ein mit Pyrrolidinyl oder Pyrrolyl substituiertes C₂₋₄-Alkinyl;

R₂₃ und R₂₄ sind H oder R₂₃ und R₂₄ bilden zusammengenommen gegebenenfalls Morpholino; und

R₂₆ ist Morpholino.

[0025] In noch einer Ausgestaltung der Erfindung werden [Verbindungen] der Formel (II) wie gerade oben beschrieben bereitgestellt, wobei gilt:

G ist

ein Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, wobei G mit einem oder mehreren R₁, R₂ oder R₃ substituiert ist;

X ist:

Imidazolyl oder Pyridinyl;

Y ist:

-CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂- oder -NH-;

Z ist Morpholino;

jedes R₁ bedeutet unabhängig:

tert-Butyl, sec-Butyl, tert-Amyl oder Phenyl;

R₂ ist Chloro;

R₃ bedeutet unabhängig:

ein Methyl, Methoxy, Methoxymethyl, Hydroxypropyl, Acetamid, Morpholino oder Morpholinocarbonyl.

[0026] In noch einer Ausgestaltung der Erfindung werden [Verbindungen] der Formel (II) wie gerade oben beschrieben bereitgestellt, worin X ein Pyridinyl ist.

[0027] In noch einer Ausgestaltung der Erfindung werden [Verbindungen] der Formel (II) wie gerade oben beschrieben bereitgestellt, worin das Pyridinyl an das Ar über die 3-Pyridinyl-Stellung gebunden ist.

[0028] Die Folgenden sind repräsentative Verbindungen der Formel (II):

1-(3-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Fluoro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Chloro-2-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Chloro-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-m-tolyl-harnstoff
 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-naphthalin-2-yl-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-phenyl-harnstoff
 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Chloro-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-harnstoff
 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Chloro-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Cyano-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-harnstoff
 1-Biphenyl-4-yl-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Fluoro-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Fluoro-6-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Fluoro-3-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(2,4,5-trimethyl-phenyl)-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-harnstoff
 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Fluoro-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4,5-Dimethyl-2-nitro-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Isopropyl-6-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Difluormethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff

1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Ethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,6-Dibromo-4-isopropyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,5-Diethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 N-(2,5-Diethoxy-4-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-benzamid
 4-Methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-N-phenyl-benzamid
 1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-harnstoff
 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-(4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl)-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-harnstoff
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-harnstoff
 1-(5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0029] Zusätzlich zu den oben erwähnten repräsentativen Verbindungen können die folgenden prophetischen Verbindungen der Formel (II) mittels der weiter unten beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden:

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Methoxy-5-pentafluorethyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Methoxy-5-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-3-[4-[2-(4-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-pyrimidin-5-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(2-Methoxy-5-trimethylsilanyl-phenyl)-3-[4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff

stoff

1-(3-Methoxy-naphthalin-2-yl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Methoxy-biphenyl-3-yl)-3-[4-(4-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(4-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-hydroxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(4-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-[6-(4-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(4-methoxy-6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(5-tert-Butyl-3-cyano-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyrimidin-5-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(6-Methoxy-3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-[4-(4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenyl]-3-[4-[6-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyridazin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclohexyl)-phenyl]-3-[4-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylsulfanyl)-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[2-Methoxy-5-(3-trifluormethyl-bicyclo[1.1.1]pent-1-yl)-phenyl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[3-tert-Butyl-5-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[4-(6-Imidazol-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(1-phenyl-cyclopropyl)-phenyl]-harnstoff
 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-(1-Hydroxymethyl-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-[4-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-phenyl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-[4-[6-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethylpyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-[4-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-2-methoxy-3-(3-morpholin-4-yl-3-oxo-propenyl)-phenyl]-3-[4-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 1-[5-tert-Butyl-3-(2-diethylamino-ethoxy)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-[4-(tetrahydropyran-4-yloxy)-phenyl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
 2-(4-tert-Butyl-2-[3-[4-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-phenoxy)-N-methyl-acetamid
 3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-[3-[4-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-phenyl)-acrylamid
 4-tert-Butyl-2-[3-[4-(2-chloro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-benzamid

N-(4-tert-Butyl-2-{3-[4-(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-2-morpholin-4-yl-acetamid
 N-[3-tert-Butyl-5-(3-{4-[5-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-2-yl]-naphthalin-1-yl]-ureido)-phenyl]-2-morpholin-4-yl-acetamid
 N-[4-tert-Butyl-2-(3-{4-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-naphthalin-1-yl]-ureido)-phenyl]-acetamid und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0030] In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung werden die folgenden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt:

1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-propyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-phenyl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-imidazol-1-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-[6-(3-methoxy-propylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[2-Methoxy-5-(1-methyl-cyclopropyl)-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-harnstoff;
 1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-harnstoff;
 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(5-pyridin-4-ylmethyl-pyridin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 3-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-ureido]-naphthalin-1-yl]-benzamid;
 4-tert-Butyl-2-[3-[4-(2-chloro-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-naphthalin-1-yl]-ureido]-benzamid;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0031] In noch einer Ausgestaltung der Erfindung werden die folgenden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt:

1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0032] Sämtliche erfindungsgemässen Verbindungen, welche ein oder mehrere asymmetrisches Kohlenstoffatom(e) enthalten, können als Racemate und racemische Gemische, einzelne Enantiomere, diastereomere Gemische und individuelle Diastereomere vorkommen. Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind in der vorliegenden Erfindung ausdrücklich mit eingeschlossen. Jeder stereogene Kohlenstoff kann in der R- oder S-Konfiguration, oder als Kombination von Konfigurationen vorliegen.

[0033] Einige der Verbindungen der Formel (II) können in mehr als einer tautomeren Form existieren. Die Erfindung umfasst alle solchen Tautomere.

[0034] Sämtliche in dieser Beschreibung verwendeten Begriffe sollten, wenn nicht anders angegeben, gemäss ihrer üblichen Bedeutung nach dem Stand der Technik verstanden werden. Beispielsweise ist ein "C₁₋₄Alkoxy" ein C₁₋₄Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Pentoxy und Hexoxy. Sämtliche Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl Gruppen sind – sofern strukturell möglich und falls nicht anders angegeben – als verzweigt oder unverzweigt zu verstehen. Andere spezifischere Definitionen sind wie folgt:

[0035] Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Begriff "Aroyl" ist als "Benzoyl" oder "Naphthoyl" zu verstehen.

[0036] Der Begriff "Carbozyklus" ist als ein aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal zu verstehen, das drei bis zwölf Kohlenstoffatome enthält. Carbozyklen umfassen Kohlenwasserstoffringe, die drei bis zehn Kohlenstoffatome enthalten. Diese Carbozyklen können aromatische und nicht-aromatische Ringsysteme sein. Die nicht-aromatischen Ringsysteme können einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Bevorzugte Carbozyklen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptanyl, Cycloheptenyl, Phenyl, Indanyl, Indenyl, Benzocyclobutanyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Decahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl. Gewisse Begriffe für Cycloalkyl wie Cyclobutanyl und Cyclobutyl werden in austauschbarer Weise verwendet werden.

[0037] Der Begriff "Heterozyklus" bezieht sich auf ein stabiles nicht-aromatisches 4–8-gliedriges (aber vorzugsweise 5- oder 6-gliedriges) monozyklisches oder nicht-aromatisches 8–11-gliedriges bipyklisches heterozyklisches Radikal, welches entweder gesättigt oder ungesättigt sein kann. Jeder Heterozyklus besteht aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren, vorzugsweise 1 bis 4 aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählten Heteroatomen. Der Heterozyklus kann an jedem Atom des Rings angebracht sein, sofern dies

zur Bildung einer stabilen Struktur führt. Wenn nicht anders angegeben, umfassen Heterozyklen, ohne darauf beschränkt zu sein, beispielsweise Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Tetramethylensulfonyl, Tetramethylensulfoxidyl, Oxazolanyl, Thiazolanyl, Imidazolanyl, Tetrahydropyridinyl, Homopiperidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Decahydrochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Dihydrooxazinyl, Dihydropyranyl, Oxocanyl, Heptacanyl, Thioxanyl, Dithianyl oder 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl.

[0038] Der Begriff "Heteroaryl" ist als ein aromatisches 5–8-gliedriges monozyklisches oder 8–11-gliedriges bityklisches Ringsystem zu verstehen, welches 1–4 Heteroatome wie N, O und S enthält. Sofern nicht anders angegeben, umfassen solche Heteroaryle:

Pyridinyl, Pyridonyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinoyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinoyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzpyrazolyl, Dihydrobenzofuranlyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzooxazolonyl, Benzo[1,4]oxazin-3-onyl, Benzodioxolyl, Benzo[1,3]dioxol-2-onyl, Tetrahydrobenzopyranlyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl, Indolinonyl, Phthalimidyl.

[0039] Der Begriff "Heteroatom" ist im vorliegenden Zusammenhang für Atome mit Ausnahme von Kohlenstoff zu verstehen, wie beispielsweise O, N, S und P.

[0040] Der Begriff "Aryl" ist im vorliegenden Zusammenhang als gleichbedeutend wie aromatischer Carbozyklus oder Heteroaryl wie hier definiert zu verstehen.

[0041] Begriffe, welche Analoga der obigen zyklischen Einheiten sind, wie Aryloxy oder Heteroarylamino, sind als ein wie oben definiertes(r) Aryl, Heteroaryl oder Heterozyklus zu verstehen, das bzw. der an der entsprechenden Gruppe angebracht ist.

[0042] "Stickstoff" und "Schwefel" wie hier verwendet umfassen jede Oxidationsform von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form von jedem basischen Stickstoff.

[0043] Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Begriff "Halogen" ist als Brom, Chlor, Fluor oder Iod zu verstehen.

[0044] Die erfindungsgemässen Verbindungen sind nur diejenigen, von denen Fachpersonen erwarten würden, dass sie "chemisch stabil" sind. Zum Beispiel ist eine Verbindung, welche eine "freie Valenz" haben würde oder ein "Carbanion" keine Verbindung im Rahmen dieser Erfindung.

[0045] Die Erfindung umfasst pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (II).

[0046] Pharmazeutisch annehmbare Salze der erfindungsgemässen Verbindungen umfassen diejenigen, die von pharmazeutisch annehmbaren anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Zu den Beispielen geeigneter Säuren gehören die Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Malein-, Phosphor-, Glykol-, Milch-, Salicyl-, Succin-, Toluol-p-schwefel-, Wein-, Essig-, Zitronen-, Methansulfon-, Ameisen-, Benzoe-, Malon-, Naphthalin-2-schwefel- und Benzolsulfonsäure. Andere Säuren wie Oxalsäure können, obschon sie selbst nicht pharmazeutisch annehmbar sind, zur Herstellung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte zur Gewinnung der erfindungsgemässen Verbindungen und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nützlich sind. Die von geeigneten Basen abgeleiteten Salze umfassen Alkalimetall- (z.B. Natrium-), Erdalkalimetall- (z.B. Magnesium-), Ammonium- und N-(C₁-C₄alkyl)₄⁺-Salze.

ANWENDUNGSVERFAHREN

[0047] Gemäss der Erfindung werden Verfahren zur Verwendung der Verbindungen der Formel (II) angegeben. Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen auf effektive Weise die Bildung von entzündlichen Zytokinen aus Zellen. Die Inhibition der Zytokin-Bildung ist ein attraktives Mittel zur Verhinderung und Behandlung einer Anzahl von mit übermässiger Zytokin-Bildung zusammenhängenden Störungen, z.B. Erkrankungen und pathologische Zustände, welche eine Entzündung beinhalten. Dementsprechend sind die erfindungsgemässen Verbindungen zur Behandlung solcher Zustände nützlich. Letztere umfassen chronisch-entzündliche Erkrankungen, welche Osteoarthritis, Multiple Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-host-Erkrankungen, systemischer Lupus erythematosus und Insulin-abhängiger Diabetes mellitus umfassen, aber nicht auf diese beschränkt sind. Die erfindungsgemässen Verbindungen

können zudem zur Behandlung von anderen mit der Aktivität von erhöhten Spiegeln von proinflammatorischen Zytokinen zusammenhängenden Erkrankungen wie Reaktionen auf verschiedene infektiöse Erreger und eine Anzahl von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, toxisches Shock-Syndrom, Diabetes und entzündliche Darmerkrankungen verwendet werden [nicht mit den obigen zusammenhängend werden im Hintergrund der Erfindung diskutiert].

[0048] Ausserdem wird von den erfindungsgemässen Verbindungen, da sie Inhibitoren der Zytokin-Bildung sind, erwartet, dass sie die induzierbare Cyclooxygenase-(COX-2)-Exprimierung hemmen. Es wurde gezeigt, dass die COX-2-Exprimierung durch Zytokine erhöht wird, und es wird angenommen, dass Isoform der Cyclooxygenase für die Entzündung verantwortlich ist (M.K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad.

[0049] Sci. U.S.A, 1992, 89, 4888.) Dementsprechend würde von den vorliegenden neuen Verbindungen erwartet, dass sie gegen die zur Zeit mit COX-Inhibitoren, beispielsweise mit den bekannten NSARs behandelten Erkrankungen wirksam sein sollten. Diese Erkrankungen umfassen akute und chronische Schmerzen sowie Symptome der Entzündung und kardiovaskuläre Erkrankungen.

[0050] Wie im Hintergrund der Erfindung diskutiert, spielt IL-8 eine Rolle beim Einstrom von Neutrophilen an den Entzündungs- oder Verletzungsstellen. Dementsprechend können die erfindungsgemässen Verbindungen gemäss einem weiteren Aspekt der Erfindung zur Behandlung von vornehmlich über Neutrophile vermittelten Erkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach einer thrombolytischen Therapie, Verbrennungen, Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), multiplen Organverletzungen infolge eines Traumas, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten Entzündungskomponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen Störungen des Zentralnervensystems, Hämodialyse, Leukopherese, Granulozyten-Transfusion-assoziiertem Syndrom und nekrotisierender Enterocolitis nützlich sein.

[0051] Für die therapeutische Verwendung können die erfindungsgemässen Verbindungen in jeder konventionellen Dosierungsform in jeder konventionellen Art verabreicht werden. Die Verabreichungsrouten umfassen, sind aber nicht beschränkt auf intravenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, mittels Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder mittels Inhalation. Die bevorzugten Verabreichungsarten sind oral und intravenös.

[0052] Die erfindungsgemässen Verbindungen können allein oder in Kombination mit Adjuvanzen, welche die Stabilität der Inhibitoren erhöhen, die Verabreichung der die Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen gewisser Ausführungsformen erleichtern, eine bessere Auflösung oder Dispersion vermitteln, die inhibitorische Aktivität erhöhen, eine adjunkte Therapie bewirken, und dergleichen, einschliesslich anderer aktiver Ingredienzen, verabreicht werden. Vorteilhafterweise benötigen solche Kombinationstherapien niedrigere Dosierungen der konventionellen Therapeutika, wodurch mögliche Toxizität und Nebenwirkungen vermieden werden, die auftreten, wenn diese Agenzien als Monotherapien verwendet werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen können physisch mit den konventionellen Therapeutika oder anderen Adjuvanzen in einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung kombiniert sein. Vorteilhafterweise werden dann die Verbindungen zusammen in einer einzelnen Dosierungsform verabreicht. In einigen Ausgestaltungen enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche solche Kombinationen von Verbindungen umfassen, mindestens ungefähr 5%, vorzugsweise aber mindestens ungefähr 20% einer Verbindung der Formel (II) (w/w) oder einer Kombination davon. Der optimale Prozentanteil (w/w) einer erfindungsgemässen Verbindung kann variieren und gehört zu den Kenntnissen einer Fachperson. Alternativ können die Verbindungen getrennt (entweder aufeinanderfolgend oder gleichzeitig) verabreicht werden. Eine separate Dosierung ergibt eine grössere Flexibilität im Dosierungsregime.

[0053] Wie oben erwähnt, umfassen die Dosierungsformen der erfindungsgemässen Verbindungen pharmazeutisch annehmbare, einer Fachperson bekannte Träger und Adjuvanzen. Diese Träger und Adjuvanzen umfassen beispielsweise Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lezithin, Serumproteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyten und auf Zellulose beruhende Substanzen. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Filmtabletten, Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pastillen, Sirupe, rekonstituierbare Pulver, Granulate, Suppositorien und transdermale Pflaster. Verfahren zur Herstellung solcher Dosierungsformen sind bekannt (siehe zum Beispiel H.C. Ansel und N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Die Dosierungsspiegel und Erfordernisse sind im Stand der Technik wohlbekannt und können von Fachpersonen aus den für den jeweiligen Patienten geeigneten Verfahren und Techniken ausgewählt werden. In gewissen Ausgestaltungen variieren die Dosierungsspiegel von ungefähr 1 bis 1000 mg/Dosis für einen 70 kg Patienten. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichend sein kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag gegeben werden. Für orale Dosen kön-

nen bis zu 2000 mg/Tag erforderlich sein. Wie einer Fachperson bekannt ist, können niedrigere oder höhere Dosen in Abhängigkeit von speziellen Faktoren nötig sein. So werden beispielsweise spezifische Dosierungen und Behandlungsregimes von Faktoren wie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, dem Schweregrad und Verlauf der Erkrankung des Patienten oder dessen Disposition hierfür sowie von der Beurteilung des behandelnden Arztes abhängen.

[0054] Damit die vorliegende Erfindung vollständiger verstanden wird, sind die nachfolgenden Beispiele aufgeführt. Diese Beispiele haben den Zweck, bevorzugte Ausgestaltungen dieser Erfindung zu veranschaulichen und sind in keiner Weise als Einschränkung des Schutzzumfangs dieser Erfindung auszulegen.

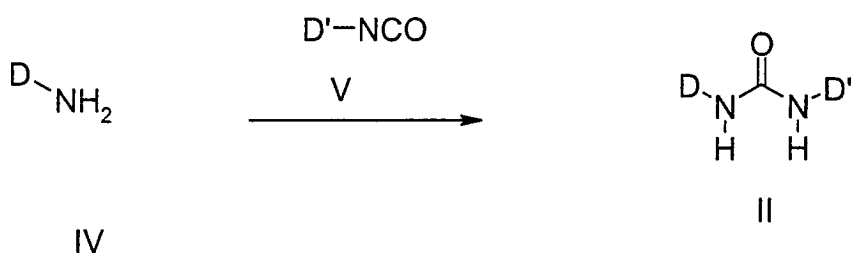
[0055] Die Beispiele, welche folgen, sind illustrativer Art, und wie einer Fachperson ersichtlich sein wird, können einzelne Reagenzien und Bedingungen so wie sie für individuelle Verbindungen benötigt werden, abgewandelt werden. Die im nachfolgenden Schema verwendeten Ausgangsmaterialien sind entweder kommerziell erhältlich oder von einer Fachperson aus kommerziell erhältlichen Materialien einfach herstellbar,

ALLGEMEINE SYNTHESVERFAHREN

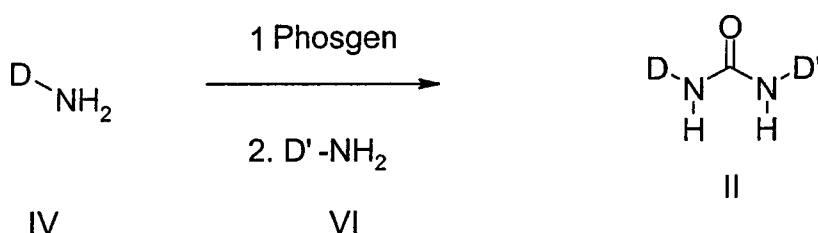
[0056] Die erfindungsgemässen Verbindungen können mittels der in Schema I dargestellten Verfahren A, B oder C, vorzugsweise Verfahren C, hergestellt werden. Weitere Hinweise in diesem Zusammenhang finden sich in der PCT Anmeldung Nummer PCT/US99/29165 sowie in den provisorischen US-Anmeldungen Nummern 60/124,148 und 60/165,867. Jede der vorangehend erwähnten Anmeldungen ist hiermit in ihrer Gesamtheit durch ausdrücklichen Verweis mit einbezogen.

Schema I

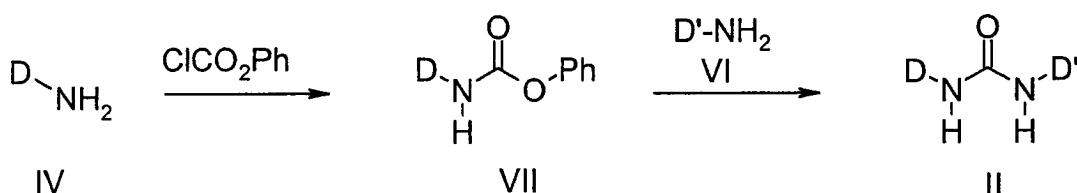
Verfahren A



Verfahren B



Verfahren C



[0057] In obigen Verfahren gilt D = G; D' = Ar-X-Y-Z (oder dessen Vorläufer)

[0058] In Verfahren A wird ein Gemisch eines Amins der Formel IV und eines Isocyanates der Formel V in einem nicht-protischen, wasserfreien Lösungsmittel wie THF, Ether, Toluol, Dioxan oder Ethylacetat gelöst. Das bevorzugte Lösungsmittel ist THF. Das Gemisch wird während 2 – 24 Std. bei 0 – 45°C, vorzugsweise bei 25°C, gerührt, und die flüchtigen Stoffe werden entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Umkristallisa-

tion aus einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylacetat/Hexanen, Ethylacetat/Methanol, THF/Petrolether, Ethanol/Wasser oder durch Silikagel-Chromatographie, beispielsweise unter Verwendung von Hexanen und Ethylacetat als Laufmittel, ergibt das Produkt der Formel II.

[0059] In Verfahren B wird ein Amin der Formel IV in einem halogenierten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Dichlorethan gelöst. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methylenchlorid. Das Gemisch wird mit wässriger Alkali-Lösung wie Natriumbicarbonat oder Kaliumcarbonat verdünnt, in einem Eisbad gekühlt, und es wird Phosgen zugegeben. Das Gemisch wird während 5 – 30 Min., wobei 10 Min. bevorzugt sind, heftig gerührt. Die organische Phase wird mit Mitteln wie $MgSO_4$ oder Na_2SO_4 getrocknet, und die flüchtigen Stoffe werden entfernt, woraus sich das entsprechende Isocyanat $D-N=C=O$ ergibt. Das Isocyanat und das Amin VI werden in einem nicht-protischen, wasserfreien Lösungsmittel wie THF, Ether, Toluol, Dioxan, Methylenchlorid oder Ethylacetat gemischt. Das bevorzugte Lösungsmittel ist THF. Das Gemisch wird während 2 – 24 Std. bei 0 – 45°C, vorzugsweise bei 25°C, gerührt, und die flüchtigen Stoffe werden entfernt. Die Reinigung des Rückstandes durch Umkristallisation oder durch Silikagel-Chromatographie, wie oben, ergibt das Produkt der Formel II.

[0060] Das benötigte Isocyanat kann auch aus der Carbonsäure $D-CO_2H$ durch Umsetzen mit einem Chloroformat wie Ethylchloroformat in der Anwesenheit einer geeigneten Base wie Triethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF bei ungefähr 0°C hergestellt werden. Das erhaltene gemischte Anhydrid wird mit einer wässrigen Lösung von Natriumazid behandelt. Das Erhitzen einer Lösung des erhaltenen Acylazides in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol bei ungefähr Rückflusstemperatur führt zu einer Curtius-Umlagerung, woraus sich das Isocyanat $D-N=C=O$ in situ ergibt.

[0061] In Verfahren C wird ein Amin der Formel IV in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem halogenierten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Dichlorethan gelöst. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methylenchlorid. Eine geeignete Base wie Triethylamin kann, gefolgt von Phenylchloroformat, zugegeben werden. Das Gemisch wird während 2 – 24 Std. bei 0 – 85°C, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur, gerührt, und die flüchtigen Stoffe werden entfernt, woraus sich Carbamat VII ergibt. Das Carbamat und das Amin VI werden in einem nicht-protischen, wasserfreien Lösungsmittel wie THF, Ether, Toluol, Dioxan, Methylenchlorid oder Ethylacetat gemischt. Das bevorzugte Lösungsmittel ist THF. Das Gemisch wird während 2 – 24 Std. bei 0 – 110°C, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur, gerührt, und die flüchtigen Stoffe werden entfernt. Die Reinigung des Rückstandes wie oben ergibt das Produkt der Formel II. Dieses Verfahren kann zudem im umgekehrten Sinne verwendet werden, das heisst es kann das Carbamat aus $D'NH_2$ gebildet werden, und dieses Carbamat kann mit dem Amin $D-NH_2$ umgesetzt werden.

[0062] Das zur Bildung von Aminen der Formel IV verwendete Verfahren wird von der Natur der gewünschten Gruppe D abhängen. Im Allgemeinen können Zwischenprodukte der Formel IV durch den Fachpersonen bekannte Verfahren hergestellt werden. Einige allgemeine Verfahren sind in den nachfolgenden Schemas dargestellt. Die Verbindungen $D'-NCO$ oder $D'-NH_2$ in Schema I können kommerziell erhältlich sein oder durch den Fachpersonen bekannte Verfahren hergestellt werden. Falls D' eine Vorstufe von $Ar-X-Y-Z$ ist, kann das gewünschte Endprodukt der Formel II durch Verfahren konstruiert werden, die den Fachpersonen bekannt sind. Anschauungsbeispiele sind weiter unten im Abschnitt mit den Synthesebeispielen enthalten.

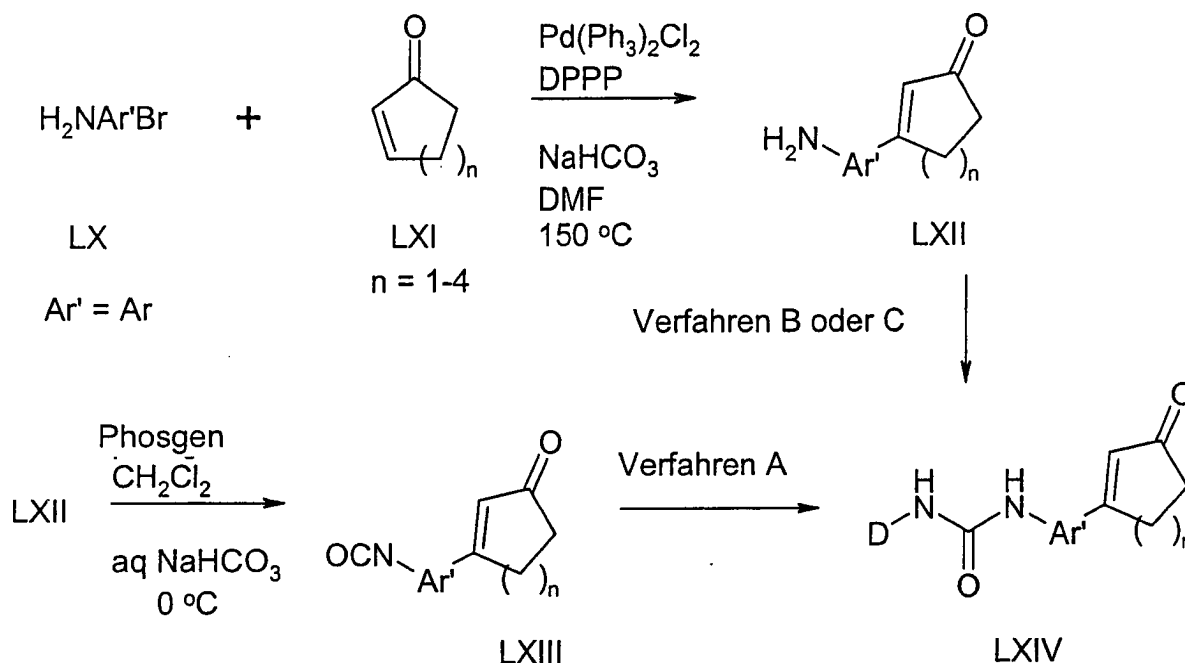
[0063] Die Arylamin- und Heteroarylamin-Zwischenprodukte IV ($G-NH_2$) für die Synthese von Verbindungen der Formel II sind entweder kommerziell erhältlich oder können durch den Fachpersonen bekannte Verfahren ohne weiteres hergestellt werden.

[0064] Beispielsweise kann man gewünschte Arylamine und Heteroarylamine durch Nitrierung und Reduktion eines substituierten Aryl- oder Heteroarylringes erhalten. Alternativ kann man einen substituierten Arylester in ein Arylamin umwandeln. Mehrere zusätzliche Synthesen von $G-NH_2$ sind im Abschnitt der Synthesebeispiele angegeben.

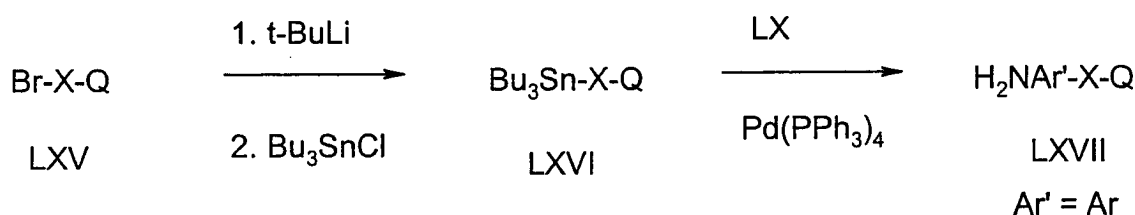
[0065] Verfahren, mittels welcher die Zwischenprodukte V und VI (Schema I, $D' = Ar-X-Y-Z$) hergestellt werden können, sind unten beschrieben. In Verfahren K (Schema XVI) wird ein Bromoarylamin LX, welches kommerziell erhältlich sein kann oder von einer Fachperson ohne weiteres hergestellt werden kann, mit einem Cycloalkanon LXI in der Anwesenheit eines Übergangsmetall-Katalysators, beispielsweise eines Palladium(II)-Katalysators wie Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, in der Anwesenheit eines Bis(triphenylphosphin)chelators, wie 1,2-

Schema XVI

Verfahren K



Verfahren L



Q = Y-Z oder ein Vorläufer

Bis(diphenylphosphino)ethan (DPPE), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (DPPF) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (DPPP), vorzugsweise DPPP, und einer Base, vorzugsweise Natriumbicarbonat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise DMF bei einer Temperatur von ungefähr 150°C umgesetzt, woraus sich LXII ergibt. LXII kann dann in Verfahren B (Schema I) (als VI) verwendet werden, oder durch Umsetzen mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent in der Anwesenheit einer Base wie Natriumbicarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan bei einer Temperatur von ungefähr 0°C in das Isocyanat LXIII umgewandelt werden und (als V) in Verfahren A verwendet werden.

[0066] In Verfahren L wird das Bromid LXV mit einer starken Base wie t-Butyllithium in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF mit Tributylzinnchlorid bei einer Temperatur von ungefähr -50°C bis -100°C, vorzugsweise ungefähr -78°C umgesetzt, woraus sich LXVI ergibt. LXVI wird dann mit LX in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF oder 1,4-Dioxan in der Anwesenheit eines Übergangsmetallkatalysators, vorzugsweise Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0), bei einer Temperatur von ungefähr 50°C bis 150°C, vorzugsweise ungefähr 100°C und in einem verschlossenen Rohr umgesetzt, woraus sich LXVII ergibt. LXVII kann dann in Verfahren B oder C (Schema I) (als VI) verwendet werden, oder wie in Verfahren K in das entsprechende Isocyanat umgewandelt werden, und in Verfahren A (als V) verwendet werden.

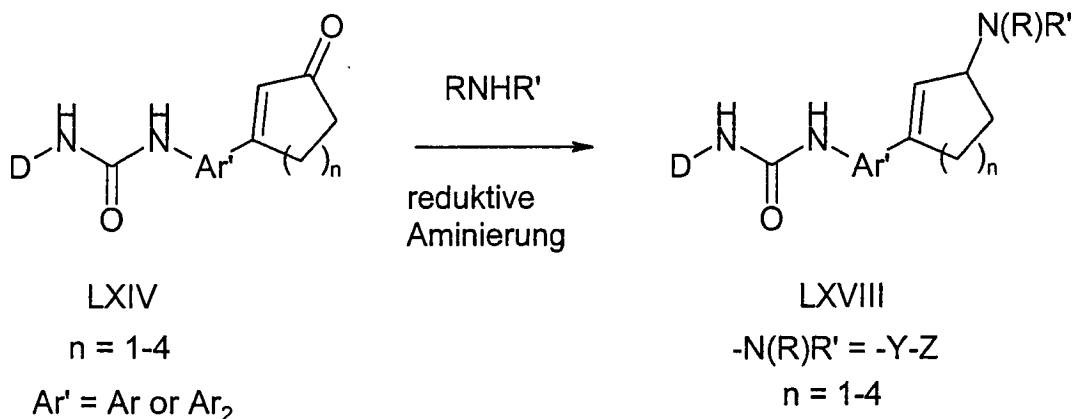
[0067] Verfahren, bei denen Y und Z zu X verbunden werden, sind in Schema XVII dargestellt. Falls man ein Produkt wünscht, in welchem Y einen an X gebundenen Amino-Stickstoff enthält, kann – wie im Verfahren M aufgezeigt – ein ein Keton enthaltendes X mit einem ein endständiges primäres oder sekundäres Amin enthaltendes Y-Z unter reduktiven Aminierungsbedingungen umgesetzt werden. Beispielsweise wird das Keton LXIV

mit einem primären oder sekundären Amin in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF kombiniert. Eine Säure wie Essigsäure, gefolgt von einem geeigneten Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid oder Natrium(triacetoxy)borhydrid, wird zugegeben, woraus sich das gewünschte Produkt LXVIII ergibt.

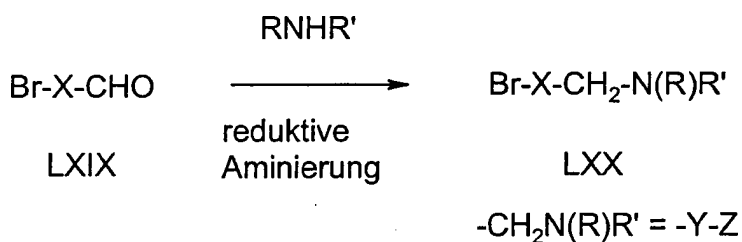
[0068] Das Verfahren N zeigt ein Verfahren zur Gewinnung einer Methylen-Gruppe für Y und eines primären oder sekundären Amins für Z. Eine X-Gruppe, die ein Aldehyd und ein Halogen, vorzugsweise Brom (LXIX) aufweist, kann wie in Verfahren M beschrieben mit einem primären oder sekundären Amin unter reduktiven Aminierungsbedingungen umgesetzt werden, woraus sich LXX ergibt. Dieses Zwischenprodukt kann dann wie in Verfahren L beschrieben verwendet werden.

Schema XVII

Verfahren M



Verfahren N

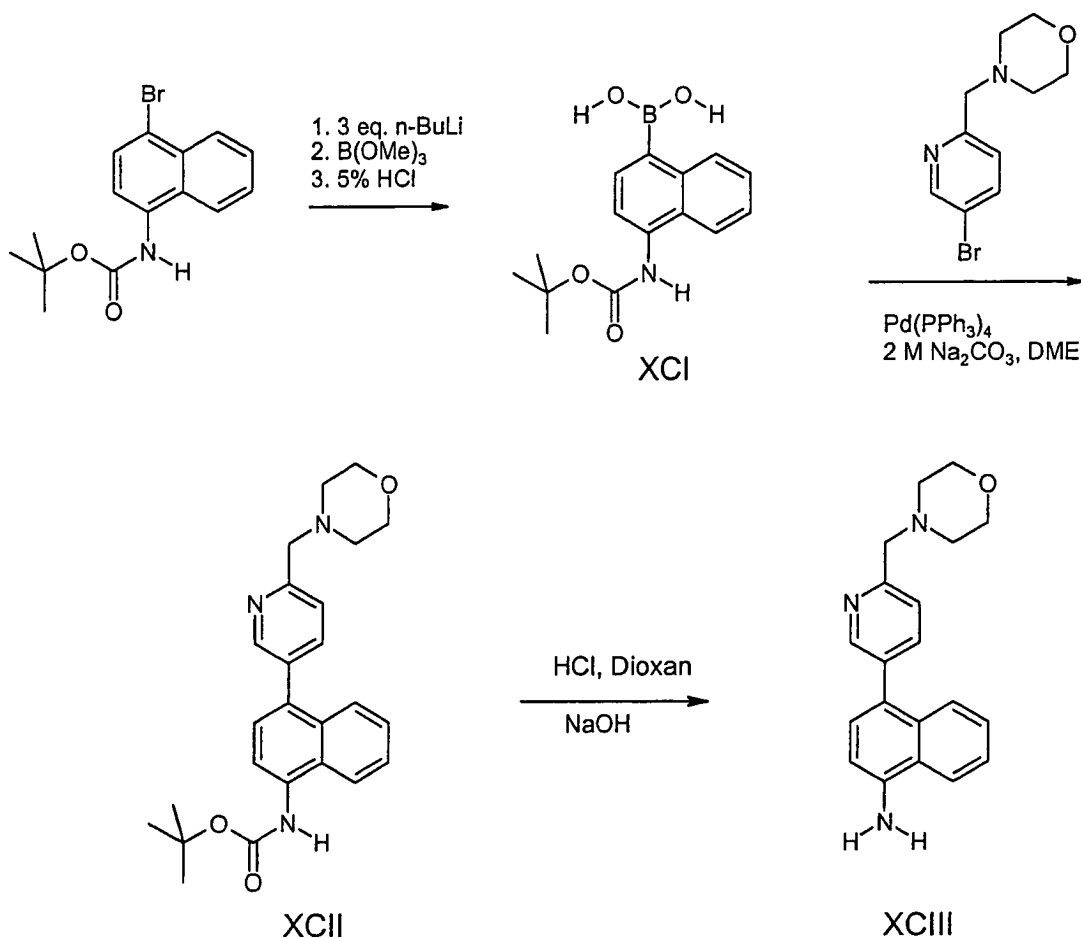


[0069] Wie in den oben beschriebenen Fällen kann die Synthese von zusätzlichen Zwischenprodukten entsprechend V, VI und VII mittels ähnlicher Verfahren wie sie in der Literatur beschrieben oder den Fachpersonen bekannt sind, erreicht werden. Mehrere Beispiele sind im nachfolgenden Abschnitt der Synthesebeispiele angegeben.

SYNTHESEBEISPIELE

BEISPIEL 17

1-(6-tert-Butyl-2-chloro-3-methylpyridin-4-yl)-3-(4-(6-morpholin-4-ylmethylpyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]harnstoff:

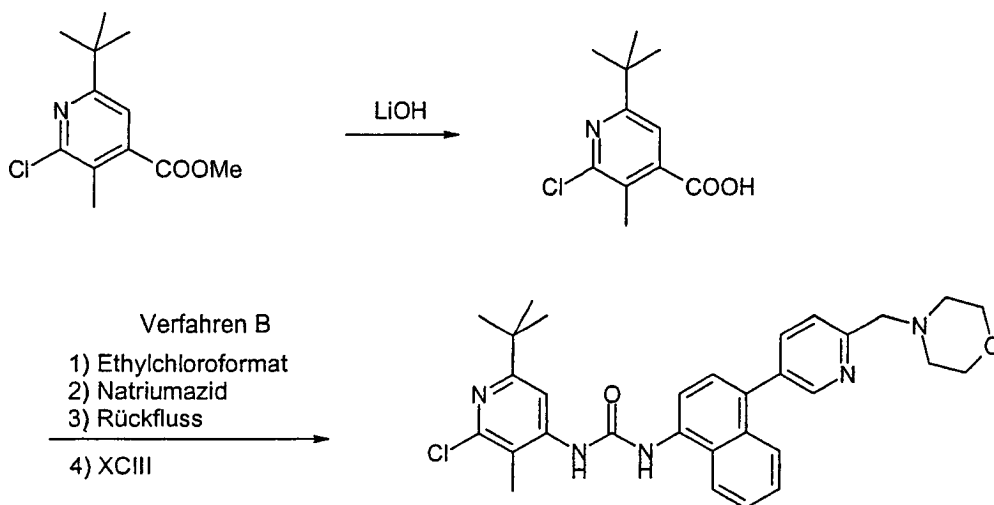


[0070] Zu einer gerührten Lösung von N-Boc-1-Amino-4-bromonaphthalin (15.5 mmol) in wasserfreiem THF (40 mL) bei -78°C wurde n-BuLi (47 mmol) zugegeben. Die erhaltene gelb-grünliche Lösung wurde während zwei Stunden bei -78°C gerührt und dann in eine Lösung von Trimethylborat (5.64 Gramm, 54.2 mmol) in wasserfreiem THF (25 mL) bei -42°C transferiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Zuge der Erwärmung des Bades auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16-stündigem Rühren wurde 5% wässriges HCl (25 mL) zugegeben, und das Gemisch wurde während 15 Min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Portion wurde mit Diethylether (3×60 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden mit 0.5 M NaOH (6×30 mL) extrahiert. Die kombinierten basischen Extrakte wurden mit 3 M HCl (~ 30 mL) auf $\sim\text{pH}$ 2 angesäuert und die Suspension wurde mit Diethylether (3×100 mL) extrahiert. Die kombinierten Etherextrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde entfernt, woraus sich die Boronsäure XCI als ein beiger Feststoff (2.3 g) ergab, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0071] 5-Bromo-2-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin (0.70 mmol) und XCI (0.70 mmol) wurden in einem zweiphasigen Gemisch von Dimethoxyethan (2 mL) und 2 M aq. Na₂CO₃ (1 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde während 15 Min. mit einem N₂-Strom gespült, der Pd-Katalysator wurde zugegeben, und das Gemisch wurde während 16 Std. bei 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und wurde zwischen Wasser (10 mL) und EtOAc (75 mL) verteilt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Portion wurde mit gesättigter Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel wurde entfernt, woraus sich ein brauner Feststoff ergab. Säulenchromatographie ergab das Produkt XCII als ein beiger Feststoff.

[0072] XCII (0.50 mmol) wurde in 2 mL wasserfreiem Dioxan gelöst und HCl (2.5 mmol) wurde zugegeben.

Die Lösung wurde während 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zur erhaltenen Suspension wurde Diethylether (5 mL) zugegeben, und das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt. Neutralisation mit aq. NaOH und Filtration ergab 4-[6-(Morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]-1-aminonaphthalin (XCIII) als ein hellbrauner Feststoff (100 mg).



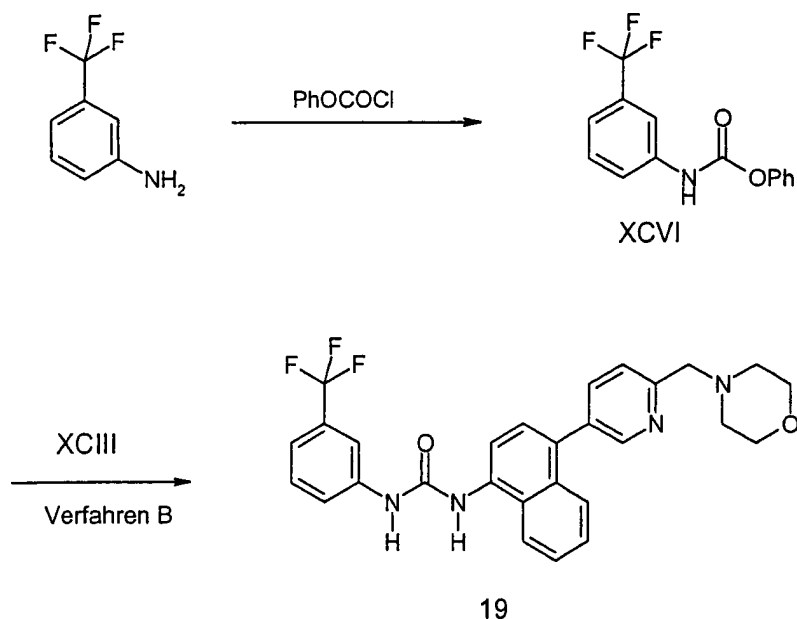
17

[0073] Ein Gemisch von 2-t-Butyl-6-chloro-5-methylpyridin-4-carbonsäure-methylester (2.27 g, 9.39 mmol) und LiOH-Monohydrat (2.36 g, 56.3 mmol) in MeOH (30 mL) und Wasser (10 mL) wurde während 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach aufkonzentriert und mittels Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 5 % TFA in Dichlormethan) gereinigt, woraus sich die entsprechende Carbonsäure (1.41 g, 66.3 %) ergab.

[0074] Zu einer gerührten Lösung der obigen Carbonsäure (0.54 g, 2.36 mmol) und Triethylamin (0.66 mL, 4.75 mmol) in THF (6 mL) bei -10 °C wurde tropfenweise Ethylchloroformat (0.34 mL, 3.51 mmol) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde während 1 Std. bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von Natriumazid (0.40 g, 6.0 mmol) in Wasser (2 mL) wurde zugegeben und das Rühren wurde während einer weiteren Stunde fortgesetzt. Das Gemisch wurde mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, und auf 15 mL aufkonzentriert. Danach wurde sie zur Bildung des Isocyanates in situ während 2 Std. unter Rückfluss erhitzt, bevor eine Lösung von XCIII (0.39 g, 1.23 mmol) in Dichlormethan (5 mL) zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aufkonzentrieren und Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: EtOAc) ergab die Titelverbindung 17 (0.60 g, 89.9 %).

BEISPIEL 19

1-[4-(6-Morpholin-4-ylmethylpyridin-3-yl)naphthalin-1-yl]-3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff:

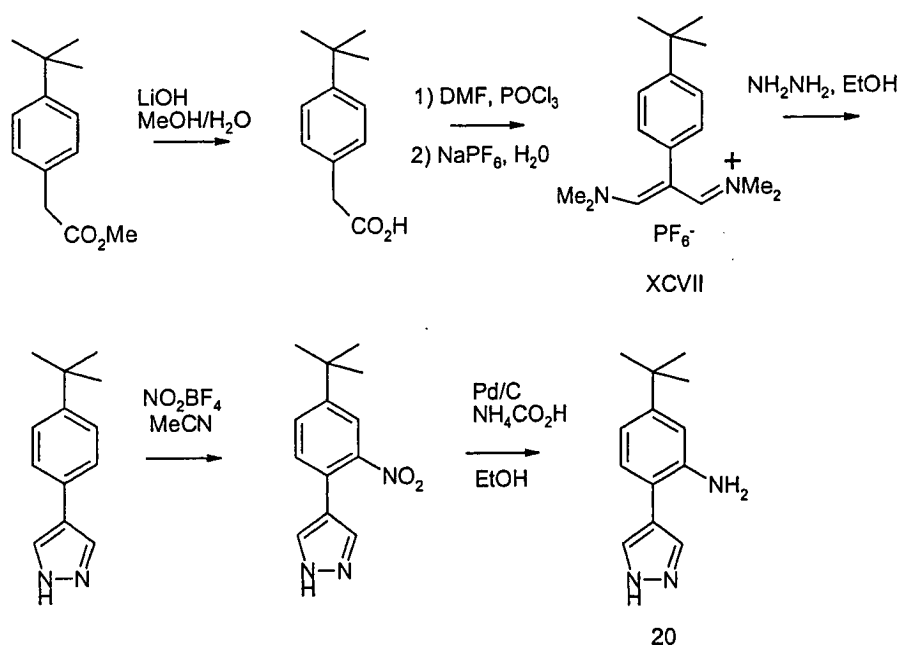


[0075] Eine gerührte Lösung von 3-Trifluormethylanilin (4.7 mmol) in trockenem THF (30 mL) bei 0°C wurde mit Phenylchloroformat (4.8 mmol) behandelt. Nach 2h wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und wurden über festem MgSO_4 getrocknet. Aufkonzentrieren ergab das Carbamat XCVI (97%). Ein Gemisch von XCI-II (Beispiel 17) (0.06mmol) und des oben erwähnten Carbamates (0.05mmol) wurde während 2 Tagen in einem verschlossenen Rohr erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. PS-Trisamin (100 mg, Argonaut) und PS-Isocyanatharze (150 mg, Argonaut) wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde während 3 Tage geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und aufkonzentriert, woraus sich die Titelverbindung 19 ergab.

[0076] Die Beispiele 20–25 veranschaulichen die Synthese von Aryl- und Heteroarylaminen, welche in den Verfahren A–C (allgemeine Syntheseverfahren) als Zwischenprodukt IV verwendet werden können, um Verbindungen der Formel II herzustellen.

BEISPIEL 20

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]amin



[0077] Methyl 4-*t*-butylphenylacetat (20 mmol) wurde in MeOH (160 mL) gelöst und mit Wasser (40 mL) und LiOH-Monohydrat (30 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Flüchtige Stoffe wurden im Vakuum entfernt; der verbleibende Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit 1 N Schwefelsäure auf pH 4 neutralisiert. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, woraus 4-*t*-Butylphenylelessigsäure als ein weisslicher Feststoff (3.8 g, 99%) übrig blieb.

[0078] Wasserfreies DMF (139 mmol) wurde auf 0°C abgekühlt und mit POCl₃ (79.6 mmol) behandelt. Nach 5 Min. wurde 4-*t*-Butylphenylelessigsäure (19.9 mmol) zugegeben und das Reaktionsgefäss wurde in ein 110°C Ölbad transferiert. Das Reaktionsgemisch wurde während 2 Std. gerührt, währenddessen sich der gesamte Feststoff auflöste. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine gerührte Lösung von NaPF₆ (19.8 mmol) in Wasser (200 mL) gegossen. Nachdem die Ausfällung des Feststoffes abgeschlossen war, wurde dieser abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, woraus sich XCVII (7.8 g, 97%) ergab.

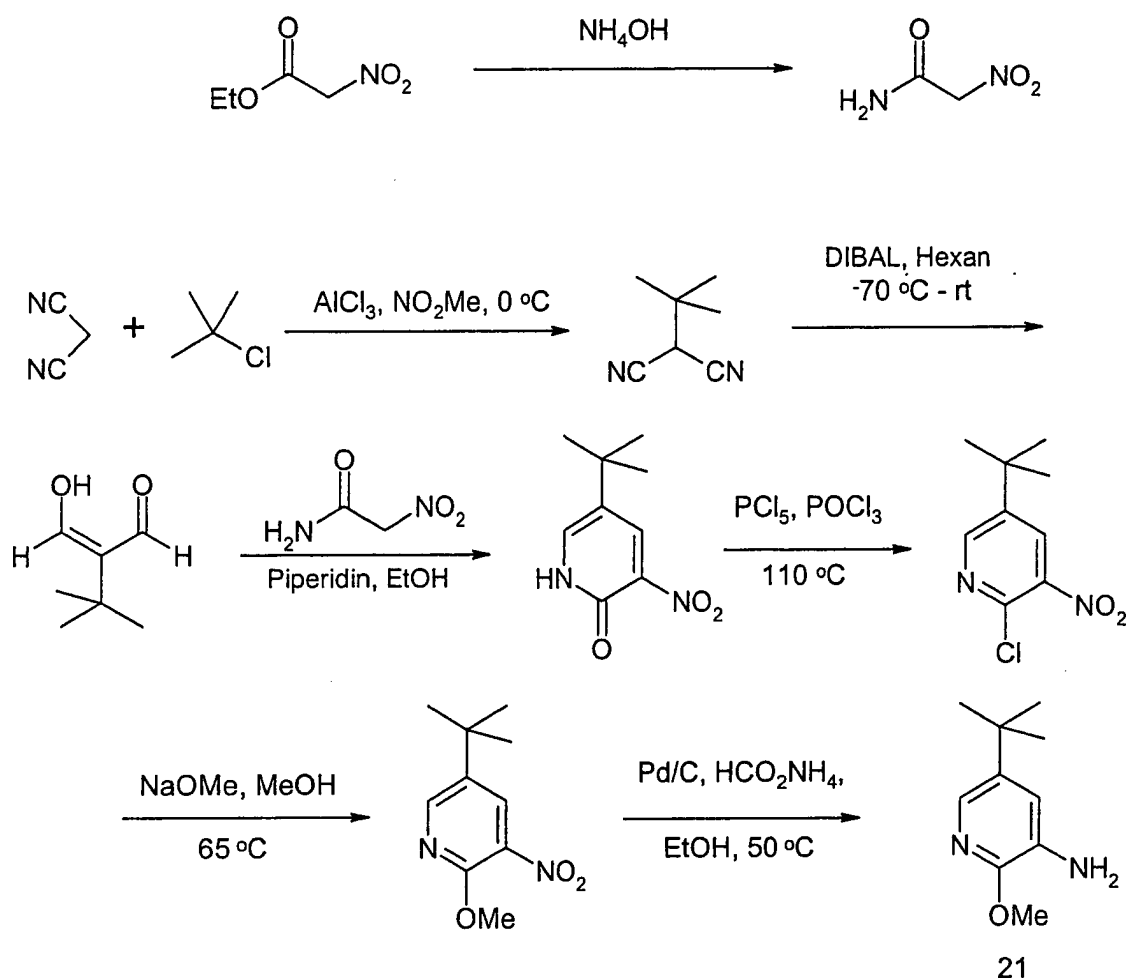
[0079] XCVII (5 mmol) wurde in EtOH (50 mL) aufgenommen, und die erhaltene Suspension wurde mit Hydrazin-Hydrat (5 mmol) behandelt. Das Reaktionsgefäss wurde in ein 90°C Ölbad transferiert, und das Reaktionsgemisch wurde während 2 Std. bei Rückflusstemperatur gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurden die flüchtigen Stoffe im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Eiswasser aufgenommen, der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, woraus sich 4-(4-*t*-Butylphenyl)pyrazol (973 mg, 97%) ergab.

[0080] 4-(4-*t*-Butylphenyl)pyrazol (0.5 mmol) wurde in MeCN (2 mL) suspendiert, auf 0°C abgekühlt, und mit NO₂BF₄ (0.6 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und wurde während 2 Std. bei RT gerührt. Nach Abschrecken des Reaktionsgemisches mit wässrigem NaHCO₃ wurden die flüchtigen Stoffe im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, woraus sich ein gelbes Öl ergab, welches auf Silikagel (Laufmittel: CH₂Cl₂/EtOAc, 6:4) chromatographiert wurde, woraus sich 4-(4-*t*-Butyl-2-nitrophenyl)pyrazol als ein gelber kristalliner Feststoff (71 mg, 58%) ergab.

[0081] 4-(4-*t*-Butyl-2-nitrophenyl)pyrazol (0.27 mmol) wurde in EtOH (3 mL) gelöst und mit 10 % Pd/C (0.2 Äq. nach dem Gewicht der Nitroverbindung) behandelt, gefolgt von NH₄CO₂H (2.7 mmol). Nach 30 Min. wurde der Katalysator durch ein Bett von Kieselgur filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet (54 mg, 93%), woraus sich die Titelverbindung 20 ergab.

BEISPIEL 21

3-Amino-2-methoxy-5-tert-butylpyridin



[0082] Ethylnitroacetat (3.3 mL, 4.0 g, 29.7 mmol) wurde zu Ammoniumhydroxid (25 mL, 11 %) zugegeben und über Nacht gerührt wie von A. V. Amet et al., Russian Chemical Bulletin, 1996, 45(2), 393–398 beschrieben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 4 N Chlorwasserstoffsäure basisch gemacht, in Ether (3×25 mL), dann in EtOAc (3×100 mL) extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zur Trockenheit eingedampft, woraus sich Nitroacetamid als ein blaugelber Feststoff (1.7 g, 16.3 mmol, 55%) ergab. Trichloraluminium (45.5 g, 341 mmol) wurde unter Stickstoff langsam zu 100 mL eiskaltem Nitromethan zugegeben. Anschliessend wurde eine Lösung von Malononitril (21.5 mL, 22.6 g, 341 mmol) in 50 mL Nitromethan tropfenweise über eine Stunde zugegeben, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wurde. Danach wurde eine Lösung von tert-Butylchlorid (88 mL, 74.9 g, 809 mmol) in 25 mL Nitromethan langsam über 2.5 Std. zugegeben, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde verschlossen und während 60 Std. im Tiefkühler aufbewahrt. Die Reaktion wurde durch die tropfenweise Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (500 mL) über 4 Std. abgeschreckt, wobei die Temperatur unter 10 °C gehalten wurde. Das heterogene Gemisch wurde weiterhin mit festem Natriumbicarbonat (50 g) neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (3 × 250 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum aufkonzentriert, woraus sich 42 g eines teilweise kristallinen braunen Öles ergaben. Der Rückstand wurde bei 100 °C vakuumdestilliert. Die erste Fraktion wurde aufgefangen, und dann begann sich im Kondensator ein Feststoff zu bilden. Das Kühlwasser wurde abgeschaltet und der Kondensator mit einem Heizgebläse erhitzt, um den Feststoff zu schmelzen. Diese Fraktion wurde aufgefangen bis sich im Kondensator unter Durchführung von kaltem Wasser kein weiterer Feststoff mehr bildete, woraus sich das gewünschte Dinitril als ein niedrigschmelzender cremiger Feststoff (19 g, 155 mmol, 46%) ergab.

[0083] Eine Lösung des obigen Dinitrils (961 mg, 7.9 mmol) in wasserfreiem Hexanen (50 mL) wurde unter Stickstoff in einem Trockeneis/Aceton-Bad auf –70 °C abgekühlt. DIBAL-H (17.5 mL, 1.0 M in Cyclohexan) wurde über 20 Min. tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde während 45 Min. bei –70 °C, danach während

5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt, 2 M wässrige Salzsäure (45 mL) wurde langsam zugegeben, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde während 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden aufgetrennt, und die wässrige Phase mit Ether (3 × 25 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zur Trockenheit eingedampft, woraus sich das gewünschte Dialdehyd als ein viskoses gelbes Öl (600 mg, 4.68 mmol, 60%) ergab.

[0084] Eine Lösung des obigen Aldehydes (271 mg, 2.11 mmol), von Nitroacetamid (223 mg, 2.14 mmol) und Piperidin (20% in EtOH) (250 µL, 0.51 mmol) in absolutem EtOH (3 mL) wurde während 3 Std. bei 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (EtOAc) gereinigt, woraus sich das gewünschte Nitropyridon als ein gelber Feststoff (280 mg, 1.43 mmol, 67%) ergab.

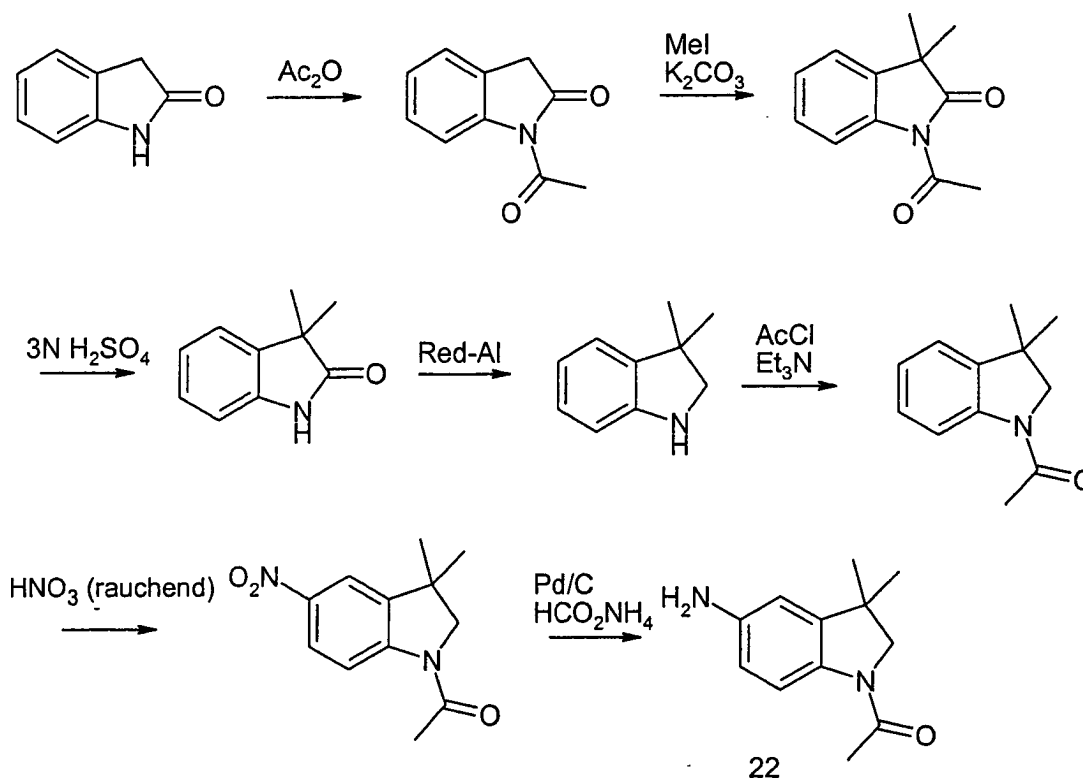
[0085] Ein Gemisch des Nitropyridons (150 mg, 0.76 mmol), Phosphopentachlorid (199 mg, 0.96 mmol) und Phosphoroxychlorid (1 Tropfen) wurde in einem verschlossenen Rohr auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach 2 Std. wurde das Phosphoroxychlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand während 18 Std. in Eiswasser (10 mL) gerührt. Das gewünschte Produkt wurde als ein brauner Feststoff (95 mg, 0.44 mmol, 58%) gesammelt.

[0086] Zu einer Lösung von 2-Chloro-3-nitro-5-tert-butyl-pyridin (30 mg, 0.14 mmol) in wasserfreiem MeOH (1.5 mL) unter Stickstoff wurde eine Lösung von Natriummethoxid (1.57 g Natrium in 40 mL wasserfreiem MeOH) (85 µL, 0.14 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemische wurde über Nacht in einem verschlossenen Rohr in einem auf 80–90 °C eingestellten Ölbad erhitzt. Die flüchtigen Stoffe wurden im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in EtOAc (15 mL) aufgenommen, mit Wasser (10 mL), gesättigter Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zur Trockenheit eingedampft. Flash-Chromatographie des Rückstandes auf Silikagel (10% EtOAc in Hexanen) ergab das gewünschte 2-Methoxy-3-nitro-5-tert-butyl-pyridin als ein glasiger gelber Feststoff (12 mg, 0.057 mmol, 41%).

[0087] Zu einer Suspension des obigen Zwischenproduktes (12 mg, 0.057 mmol) und Pd/C (10%, 14 mg) in absolutem EtOH (1 mL) wurde Ammoniumformiat (22 mg, 0.35 mmol) zugegeben und das Gemisch wurde während 1 Stunde auf 50 °C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgur filtriert und mit MeOH gespült. Das Filtrat wurde zur Trockenheit eingedampft, woraus sich die Titelverbindung 21 als ein brauner Feststoff (10 mg, 0.055 mmol, 100%) ergab.

BEISPIEL 22

N-Acetyl-5-amino-3,3-dimethylindolin



[0088] Eine Lösung von Oxindol (5.0 g, 37.5 mmol) in Essigsäureanhydrid (7.1 mL, 75.1 mmol) und Essigsäure (25 mL) wurde während 20 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (200 mL) verdünnt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, woraus sich N-Acetyloxindol als ein weißer Feststoff (5.2 g, 79%) ergab.

[0089] Ein Gemisch von N-Acetyloxindol (2.0 g, 11.4 mmol), Iodomethan (1.56 mL, 25.1 mmol) und Kaliumcarbonat (3.1 g, 22.8 mmol) in DMSO (20 mL) wurde während 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt. Der erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, woraus sich N-Acetyldimethyloxindol als ein oranger Feststoff (1.9 g, 84%) ergab.

[0090] Eine Lösung von N-Acetyldimethyloxindol (500 mg, 2.5 mmol) in 3 N Schwefelsäurelösung (7 mL) und THF (7 mL) wurde während 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt. Die Ether-Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 30% EtOAc in Hexanen) gereinigt, woraus sich Dimethyloxindol als ein roter Feststoff (228 mg, 57%) ergab.

[0091] Eine Lösung von Dimethyloxindol (220 mg, 1.4 mmol) in Toluol (5 mL) wurde mit 65% Red-Al-Lösung in Toluol (0.64 mL, 2.05 mmol) bei 80°C behandelt. Nach Rühren während 4 Std. bei 100°C wurde das Reaktionsgemisch mit 1N Natriumhydroxid-Lösung abgeschreckt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 25% EtOAc in Hexanen) gereinigt, woraus sich Dimethylindolin als ein hellblaues Öl (121 mg, 60%) ergab.

[0092] Eine Lösung von Dimethylindolin (65 mg, 0.44 mmol) und Triethylamin (0.12 mL, 0.88 mmol) in trockenem Dichlormethan (3 mL) wurde mit Acetylchlorid (0.05 mL, 0.66 mmol) bei 0°C behandelt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und während 16 Std. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser abgeschreckt und das Produkt wurde in Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 30% EtOAc in Hexanen) gereinigt, woraus sich N-Acetyldimethylindolin als ein hellgelbes Öl (68 mg, 82%) ergab.

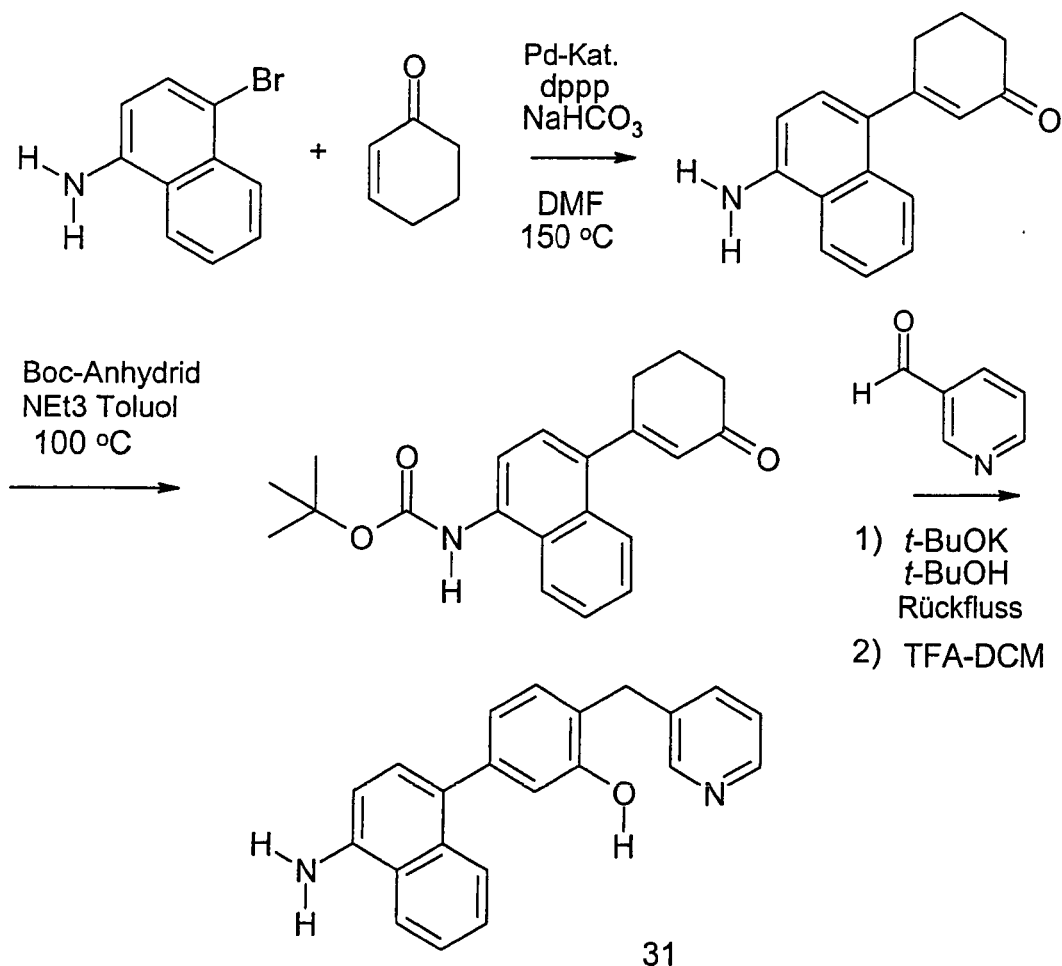
[0093] Eine Lösung von N-Acetyldimethylindolin (65 mg, 0.34 mmol) in Essigsäure (2 mL) wurde mit rauchender Salpetersäure (24 μ L, 0.57 mmol) bei Raumtemperatur behandelt, und das erhaltene Gemisch wurde während 1 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumbicarbonat-Lösung abgeschreckt, und das Produkt wurde in EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 50% EtOAc in Hexanen) gereinigt, woraus sich das gewünschte nitrierte Indolin als ein helloranger Feststoff (66 mg, 67%) ergab.

[0094] Ein Gemisch von N-Acetyl-3,3-dimethyl-5-nitroindolin (64 mg, 0.27 mmol), Ammoniumformiat (86 mg, 1.36 mmol) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (5 mg) in MeOH (5 mL) wurde während 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch einen kurzen Pfropfen aus Kiesselgur filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie auf Silikagel (Laufmittel: 50% EtOAc in Hexanen) gereinigt, woraus sich die Titelverbindung 22 als ein weisser Feststoff (48 mg, 87%) ergab.

[0095] Die Beispiele 31–36 veranschaulichen Synthesen von substituierten Naphthylaminen, welche wie in den Verfahren B und C bei den allgemeinen Syntheseverfahren beschrieben als Zwischenprodukt VI (D' -NH₂) verwendet werden können, um verschiedene erfindungsgemässe Verbindungen herzustellen.

BEISPIEL 31

5-(4-Aminonaphthalin-1-yl)-2-pyridin-3-ylmethylphenol



[0096] In ein Rohr, das eine Lösung von 2.0 g 1-Amino-4-bromonaphthalin (9.0 mmol; 1 Äquiv.) in 70 mL DMF enthält, wurden 1.75 mL 2-Cyclohexen-1-on (18.0 mmol; 2.0 Äquiv.), 2.3 g Natriumbicarbonat (27.0 mmol; 3.0 Äquiv.) und 186 mg 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp; 0.45 mmol; 0.05 Äquiv.) zugegeben. Ein Strom von trockenem Stickstoffgas wurde während 15 Min. durch das Gemisch geleitet, dann wurden 316 mg Bis-(triphenylphosphino)palladium(II)chlorid (0.45 mmol; 0.05 Äquiv.) zugegeben und das Rohr wurde verschlossen. Das Gemisch wurde während 8 Std. bei 150 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EtOAc (150

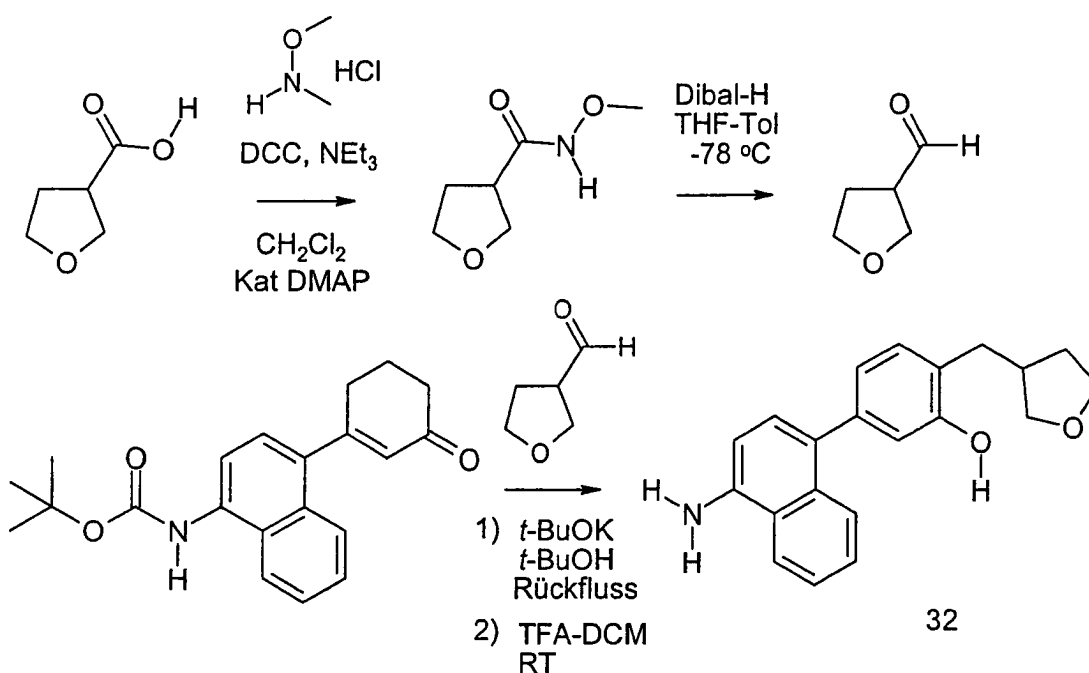
mL) verdünnt und durch Kieselgur filtriert. Das Gemisch wurde mit Wasser, dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert. Das rohe Öl wurde mittels Säulenchromatographie auf SiO_2 unter Verwendung von 10 bis 50% EtOAc in Hexan-Gemischen als Laufmittel gereinigt, woraus sich 2.0 g einer dicken Flüssigkeit ergaben, die aus 3-(4-Aminonaphthalin-1-yl)cyclohex-2-enon und DMF (molares Verhältnis 1:2; 5.22 mmol Naphthylamin; 58% der theoretischen Ausbeute) bestand.

[0097] Zu einer Lösung von 4.0 g 3-(4-Aminonaphthalin-1-yl)cyclohex-2-enon: DMF (1: 2; 10.4 mmol; 1 Äquiv.) in 50 mL Toluol wurden 2.72 g Di-tert-butyl-dicarbonat (12.5 mmol; 1.2 Äquiv.) und 1.5 mL Triethylamin (10.4 mmol; 1 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf 100 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.1% wässrigem HCl (2 × 50 mL), Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert. Das rohe Produkt fiel aus und wurde mit 10% EtOAc in Hexan gewaschen, woraus sich nach der Filtration 2.5 g des gewünschten tert-Butylcarbamates (7.4 mmol; 71% der theoretischen Ausbeute) ergaben.

[0098] Zu einer Lösung von 186 mg des obigen tert-Butylnaphthylcarbamates (0.55 mmol; 1 Äquiv.) in 1.6 mL wasserfreiem tert-Butanol wurden 52 µL Pyridin-3-carboxaldehyd (0.55 mmol; 1 Äquiv.) und 1.65 mL Kalium-tert-Butoxid-Lösung (1.0 M; 1.32 mmol; 3 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt. MeOH (5 mL) und HCl-Lösung in Dioxan (4.0 M) wurden bis zu pH ~ 1 zugegeben, das Reaktionsgemisch wurde dann während 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann mit wässriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgeschreckt und mit EtOAc (2 × 50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit wässriger 4 N NaOH-Lösung bis pH ~12 behandelt und noch zweimal extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und aufkonzentriert, woraus sich ein Gemisch von rohen Produkten, einschliesslich des weiterhin als Carbamat geschützten Naphthylamins ergab. Der Rückstand wurde deshalb in Dichlormethan (3 mL) aufgenommen, mit 2 mL TFA behandelt und über ein Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde abgeschreckt und mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 neutralisiert, mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Die flüchtigen Stoffe wurden im Vakuum entfernt und das rohe Produkt mittels Säulenchromatographie auf SiO_2 unter Verwendung von 50 bis 100% EtOAc in Hexan-Laufmittelgemischen gereinigt, woraus sich 35 mg (0.11 mmol; 20% der theoretischen Ausbeute) der Titelverbindung 31 ergaben.

BEISPIEL 32

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



[0099] Zu einer Lösung von 3.16 g Tetrahydro-3-furooesäure (27 mmol; 1 Äquiv.) in 25 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 7.85 g Dicyclohexylcarbodiimid (38 mmol; 1.4 Äquiv.) und 4.54 mL Triethylamin (32.6 mmol; 1.2 Äquiv.) zugegeben. N-Methylmethanolamin-Hydrochlorid wurde dann zugegeben, gefolgt von 60 mg

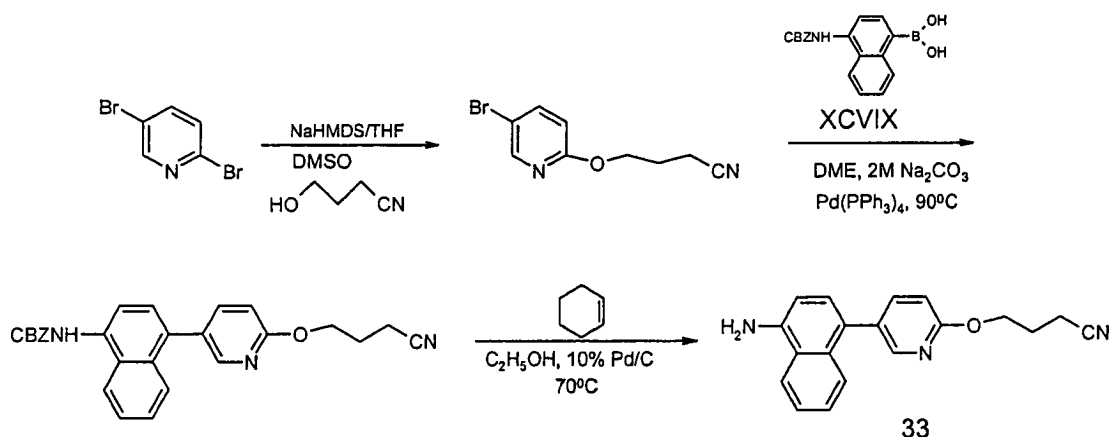
DMAP (4-Dimethylamino)pyridin. Es ergab sich eine exothermische Reaktion, und weitere 25 mL Dichlormethan wurden zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Kieselgur filtriert und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit Ether behandelt, und der weisse Feststoff abfiltriert und entfernt. Das Lösungsmittel wurde aus der Mutterlauge entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie auf SiO_2 unter Verwendung von 15–25% EtOAc in Hexanen als Laufmittelgemischen gereinigt, woraus sich das gewünschte Amid als ein farbloses Öl (55% der theoretischen Ausbeute) ergab, welches immer noch 10% Dicyclohexylharnstoff enthielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.

[0100] Zu einer Lösung von 1.0 g des obigen Amides (6.28 mmol; 1 Äquiv.) in 60 mL wasserfreiem THF bei -78°C wurde tropfenweise über eine Spritze 12.6 mL 1.0 M DIBAL-H-Lösung in Toluol (12.6 mmol; 2.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch mit 50 mL MeOH und 50 mL Wasser abgeschreckt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter transferiert und 250 mL Ether wurden zugegeben. 1 N wässrige HCl-Lösung wurde zugegeben bis sich der gesamte Feststoff aufgelöst hatte. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit 2×100 mL Ether weiter extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, dann gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Chromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 0–5% MeOH in Dichlormethan als Laufmittelgemischen gereinigt. Das gewünschte 3-Tetrahydrofuroaldehyd wurde als sehr flüchtiges, unreines, farbloses Öl (200 mg) erhalten.

[0101] Zu einer Lösung von 200 mg tert-Butylnaphthylcarbammat (0.59 mmol; 1 Äquiv.) in 1.6 mL wasserfreiem tert-Butanol wurden 200 mg des obigen 3-Tetrahydrofuroaldehyds (Überschuss) und 1.78 mL Kalium-tert-butoxid-Lösung in tert-Butanol (1.0 M; 1.78 mmol; 3 Äquiv.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht auf 40°C erhitzt, dann abgekühlt und mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung abgeschreckt. Das Produkt wurde mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch (3×100 mL) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Die ^1H NMR-Analyse ergab, dass nur 10% des Enons verbraucht worden waren. Der Rückstand (300 mg) wurde in 4.0 mL Dichlormethan gelöst und mit 4 mL eines 1 : 1-Gemisches von Dichlormethan TFA behandelt. Das Gemisch wurde während 1.5 Std. gerührt, dann mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit 4 N NaOH-Lösung basisch gemacht und mit Dichlormethan / Methanol (3×100 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und filtriert und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Säulenchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 10 bis 50% EtOAc in Hexan-Laufmittelgemischen gereinigt, woraus sich die Titelverbindung 32 (35 mg 0.11 mmol; 19% der theoretischen Ausbeute) ergab.

BEISPIEL 33

4-[5-(4-Aminonaphthalin-1-yl)pyridin-2-yloxy]butyronitril



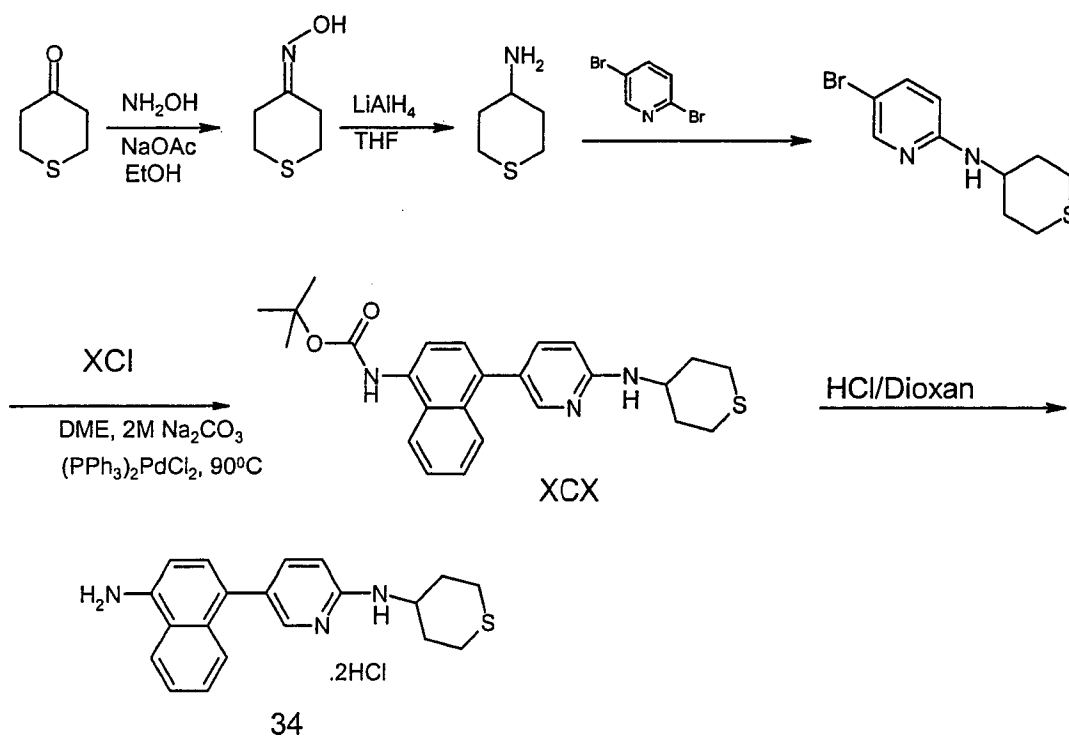
[0102] Zu 2,5-Dibromopyridin (500mg, 2.1 mmol) und 3-Cyano-1-propanol (270 mg, 3.1 mmol) in DMSO (2 mL) wurde 1M Natriumhexamethyldisilazid (2.1 mL, 2.1 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. EtOAc wurde zum Reaktionsgemisch zugegeben, und das Gemisch wurde mit Wasser (2×10 mL) gewaschen. Die EtOAc-Fraktion wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und in einem Rotationsverdampfer eingedampft. Das rohe Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie auf Silikagel unter Verwendung von 40%EtOAc/Hexanen gereinigt, woraus sich 200 mg 5-Bromo-2-cyanopropoxyloxy-pyridin als ein hellgelber Feststoff (39.3%) ergaben.

[0103] Zum obigen Zwischenprodukt (100 mg, 0.4 mmol) und zur CBZ-geschützten Naphthylboronsäure XC-VIX (hergestellt wie für das Boc-Analogon XCI in Beispiel 17 beschrieben) (200 mg, 0.62 mmol) in DME (4 mL) wurde 2M Natriumcarbonatlösung (2 mL) zugegeben. Die Lösung wurde während 10 Min. mit Stickstoff gespült, und es wurde dazu Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (20 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 48 Std. bei 90°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. EtOAc wurde zum Reaktionsgemisch zugegeben, und das Gemisch wurde mit Wasser (2 × 10 mL) gewaschen. Die EtOAc-Fraktion wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Eluieren mit 40%EtOAc/Hexanen gereinigt, woraus sich 70 mg des Produktes (39%) ergaben.

[0104] Zum obigen Kupplungsprodukt (70 mg, 0.16 mmol) in EtOH (5 mL) wurde Cyclohexen (263 mg, 3.2 mmol) und 10%Pd/C (20 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff über Nacht erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur filtriert, mit MeOH gewaschen und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Eluieren mit 50% EtOAc/Hexanen gereinigt, woraus sich 15 mg der Titelverbindung 33 (31%) ergaben.

BEISPIEL 34

[5-(4-Aminonaphthalin-1-yl)pyridin-2-yl]-(tetrahydrothiopyran-4-yl)amin Dihydrochlorid



[0105] Zu Tetrahydro-1,4-thiopyron (2.0 g, 17.2 mmol) und Hydroxylamin-Hydrochlorid (2.0 g, 28.7 mmol) in EtOH (10 mL) wurde Natriumacetat-Trihydrat (4.0 g, 29.4 mmol) in 20 mL Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in einem Rotationsverdampfer auf 15 mL aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in einem Eisbad abgekühlt und filtriert, woraus sich 2.0 g des Oxim-Produktes als ein weisser Feststoff, Smp. 80–83°C, (88.7%) ergaben.

[0106] In einen trockenen Kolben, der THF (20 mL) und 1M Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (19 mL) bei Raumtemperatur enthielt, wurde das obige Oxim (500 mg, 3.82 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, und der Überschuss an LAH wurde mit Eis/Wasser abgeschreckt. Extraktion mit EtOAc und Aufkonzentrieren ergaben 340 mg (76%) des gewünschten 4-Aminotetrahydrothiopyrans.

[0107] Zum obigen Amin (170 mg, 1.4 mmol) in trockenem Pyridin (1 mL) wurde 2,5-Dibromopyridin (250 mg, 1.1 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 5 Tagen bei 110–120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, woraus sich das rohe Produkt ergab. Das rohe Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 30% EtOAc/Hexanen als Laufmittel gereinigt, woraus sich

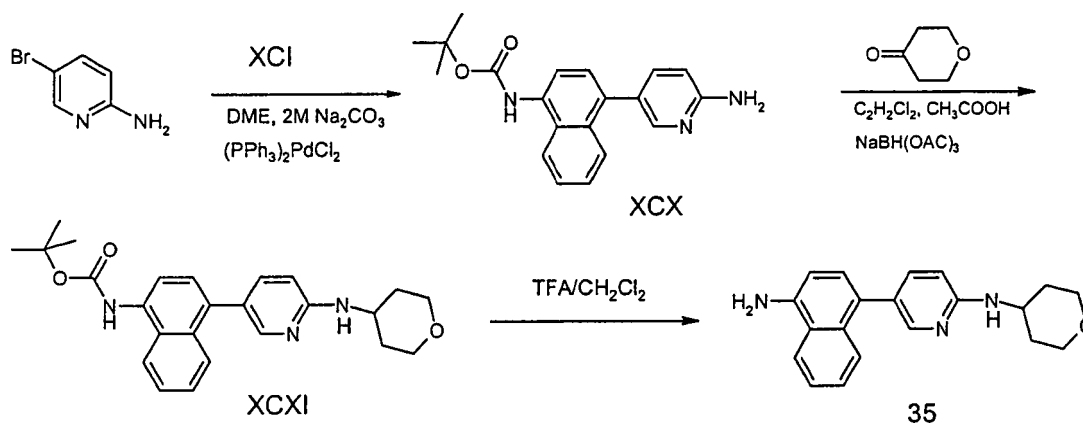
100 mg des reinen Produktes (33.3%) ergaben.

[0108] Zum obigen Zwischenprodukt (80 mg, 0.293 mmol) und BOC-geschützter Naphthylboronsäure XCI (Beispiel 17) (140 mg, 0.488 mmol) in DME (4 mL) wurden 2 M Natriumcarbonat (2 mL) und Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (15 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 18 Std. bei 90°C unter Stickstoff erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, woraus sich das rohe Produkt ergab. Das rohe Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 30% EtOAc/Hexanen als Laufmittel gereinigt, woraus sich 110 mg des reinen Produktes XCX (86.0%) ergaben.

[0109] Zum XCX (35 mg, 0.08 mmol) in Dioxan (1 mL) wurde 4 M HCl/Dioxan (0.6 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zugabe von Diethylether ergab das Produkt in Form des Hydrochloridsalzes, welches filtriert wurde, woraus sich 18 mg (55%) der Titelverbindung 34 ergaben.

BEISPIEL 35

[5-(4-Aminonaphthalin-1-yl)pyridin-2-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)amin Dihydrochlorid



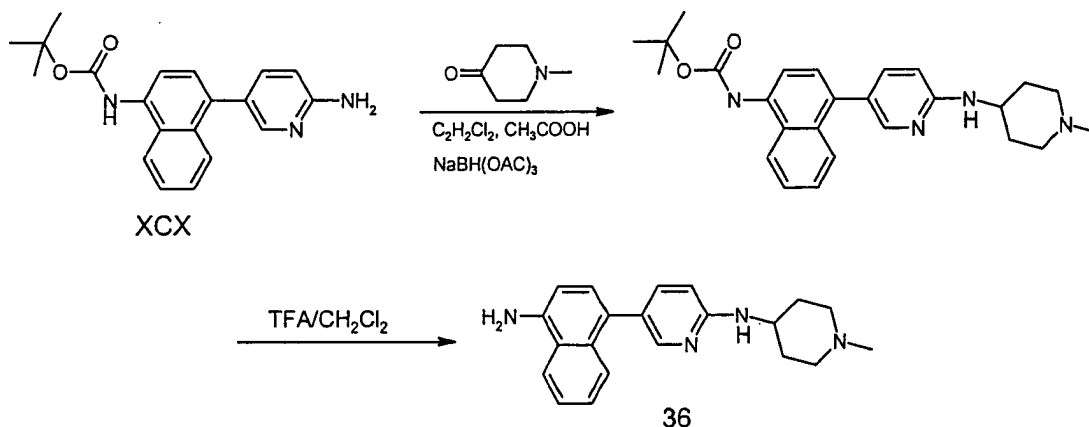
[0110] Zu 2-Amino-5-bromopyridin (250 mg, 1.44 mmol) und BOC-geschützter Naphthylboronsäure XCI (Beispiel 17) (688 mg, 2.4 mmol) in 5 mL DME wurde 2 M Natriumcarbonat (2.5 mL) und Bis(triphenylphosphin)palladiumchlorid (30 mg) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 18 Std. bei 90°C unter Stickstoff erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Eluieren mit 40% EtOAc/Hexanen gereinigt, woraus sich 370 mg des Kupplungsproduktes XCX (76.4%) ergaben.

[0111] Zum obigen Zwischenprodukt (200 mg, 0.597 mmol) und Tetrahydropyranon (120 mg, 1.19 mmol) in Dichlorethan (5 mL) wurden Eisessig (0.2 mL, 3.58 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (380 mg, 1.79 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit EtOAc extrahiert, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 50% EtOAc/Hexanen als Laufmittel gereinigt, woraus sich 120 mg XCXI (48.0%) ergaben.

[0112] Das obige Produkt XCX wurde in Dichlormethan (3mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1 mL) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 Std. gerührt und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in EtOAc (20 mL) gelöst, mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, woraus sich 90 mg der Titelverbindung 35 (98.5%) ergaben.

BEISPIEL 36

[5-(4-Aminonaphthalin-1-yl)pyridin-2-yl]-(1-methylpiperidin-4-yl)amin



[0113] Zu einem Gemisch von XCX (Beispiel 35) (110 mg, 0.33 mmol) und 1-Methyl-4-piperidon (80 mg, 0.7 mmol) in Dichlorethan (6 mL) wurde Eisessig (120 mg, 2.0 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (220 mg, 1.03 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 96 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit EtOAc extrahiert, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 10%MeOH/CH₂Cl₂/0.1%TEA as Laufmittel gereinigt, woraus sich 60 mg des reinen Produktes (42.0%) ergaben.

[0114] Das obige Produkt wurde in Dichlormethan (3 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (1 mL) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde während 2.5 Std. gerührt und dann aufkonzentriert, woraus sich 94 mg der Titelverbindung 36 (100%) ergaben.

[0115] Die folgenden zusätzlichen Beispiele wurden mittels Verfahren hergestellt, die zu den oben beschriebenen Verfahren analog sind:

- 1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methylphenyl)-3-[4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)pyridin-3-yl]naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(4-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(1-oxo-1λ4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-[6-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl]-harnstoff
- 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
- 1-[5-(1,1-Dimethyl-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff

lin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-N-methyl-acetamid

N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-2,2,2-trifluoro-acetamid

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

Inhibition der TNF-Bildung in THP-Zellen

[0116] Die Inhibition der Zytokin-Bildung kann durch Messung der Inhibition von TNF- α in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen verfolgt werden (siehe beispielsweise W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97). Alle Zellen und Reagenzien wurden in RPMI 1640 mit Phenolrot und L-Glutamin verdünnt und mit zusätzlichem L-Glutamin (total: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (je 50 Einheiten/ml) und fötalem Rinderserum (FBS, 3%) (GIBCO, alle Konz. final) ergänzt. Der Test wurde unter sterilen Bedingungen ausgeführt; nur die Herstellung der Testverbindung war nicht-steril. Anfängliche Stammlösungen wurden in DMSO gemacht, gefolgt von Verdünnung in RPMI 1640 2-fach höher als die gewünschte finale Testkonzentration. Konfluente THP.1 Zellen (2×10^6 Zellen/ml, finale Konz.; American Type Culture Company, Rockville, MD) wurden auf Polypropylen-Kulturplatten mit 96 Vertiefungen mit rundem Unterteil (Costar 3790; steril), welche 125 μ l Testverbindung (2-fach aufkonzentriert) oder DMSO-Vehikel (Kontrollen, Blindproben) enthielten, zugegeben. Am Schluss lag die DMSO-Konzentration nicht über 0.2%. Das Zellengemisch wurde vor der Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS; 1 μ g/ml final; Siga L-2630, aus E.coli Serotyp 0111.B4; aufbewahrt als 1 mg/ml Stamm in endotoxinfreiem destilliertem H₂O bei -80°C) während 30 Min., 37°C, 5% CO₂ vorinkubiert. Blindproben (nicht stimuliert) erhielten H₂O-Vehikel; das finale Inkubationsvolumen war 250 μ l. Die Inkubation über Nacht (18 – 24 Std.) wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Der Test wurde durch Zentrifugieren der Platten während 5 Min., Raumtemperatur, 1600 rpm (400 \times g) beendet; die Überstände wurden in saubere Platten mit 96 Vertiefungen transferiert und bis zur Analyse auf menschliches TNF- α mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA) bei -80°C gelagert. Die Daten wurden unter Verwendung des SAS Software Systems (SAS Institute, Inc., Cary, NC) mittels nichtlinearer Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Wirkungs-Kurve zu erzeugen. Der berechnete IC₅₀-Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine Abnahme der maximalen TNF α -Bildung um 50% hervorrief.

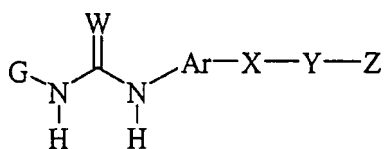
[0117] Es wurden bevorzugte Verbindungen, einschliesslich derjenigen der obigen Synthesebeispiele untersucht, und diese hatten IC₅₀ < 10 μ M im vorliegenden Test.

Inhibition von anderen Zytokinen

[0118] Mittels ähnlicher Verfahren kann unter Verwendung von monozytischen Zellen aus dem peripheren Blut, geeigneten Stimuli und kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (oder anderen Nachweisverfahren wie Radio-Immuntests), für ein gegebenes Zytokin die Inhibition von IL-1 β , GM-CSF, IL-6 und IL-8 aufgezeigt werden (siehe beispielsweise J.C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (II):



(II)

wobei gilt:

G ist Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyrazinyl, Benzothiophenyl, Dihydrobenzofuranlyl, Dihydrobenzothiophenyl, Indanyl, Indolyl, Indolinyl, Indolonyl oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1 , R_2 oder

R_3 substituiert ist;

Ar ist Naphthyl;

X ist:

Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperdinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl, wovon jedes gegebenenfalls unabhängig mit einem bis drei C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} Alkoxy, Hydroxy, Nitril, Amino, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ alkylamino)carbonyl, $NH_2C(O)$, C_{1-6} Alkyl-S(O)_m oder Halogen substituiert ist;

Y ist:

eine Bindung oder

eine C_{1-4} -gesättigte Kohlenstoffkette, worin eines der Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch O, N oder S ersetzt ist, und worin Y gegebenenfalls unabhängig mit einer Oxo-Gruppe substituiert ist;

Z ist:

Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Imidazolyl, Dihydrothiazolyl, Dihydrothiazolylsulfoxid, Pyranlyl oder Pyrrolidinyl, welche gegebenenfalls mit einem bis zwei C_{1-2} Alkyl oder C_{1-2} Alkoxy substituiert sind; Tetrahydropyranlyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinosulfoxidyl, Piperidinyl, Piperidinonyl, Piperazinyl oder Tetrahydropyrimidinonyl, welche gegebenenfalls mit einem bis zwei C_{1-2} Alkyl oder C_{1-2} Alkoxy substituiert sind; oder

C_{1-3} Alkoxy;

jedes R, bedeutet unabhängig:

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes und gegebenenfalls mit einem mit null bis drei Halogen substituierten Phenyl substituiertes C_{3-5} Alkyl, ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-3} Alkyl, ein Hydroxy, Nitril oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-3} Alkoxy;

ein Cyclopropyl, Cylobutyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl, Bicylopentanyl oder Bicylohexanyl, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten C_{1-3} Alkyl-Gruppen substituiert ist, ein CN, Hydroxy C_{1-3} alkyl oder Phenyl; und ein Analogon von Cyclopropyl, Cylobutyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl, Bicylopentanyl oder Bicylohexanyl, worin eine Ring-Methylen-Gruppe durch O ersetzt ist; und

ein Silyl, das drei unabhängig gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierte C_{1-2} -Alkyl-Gruppen enthält;

jedes R_2 bedeutet unabhängig:

ein Bromo, Chloro, Fluoro, Methoxy, Methylsulfonyl oder Nitril;

jedes R_3 bedeutet unabhängig:

ein Phenyl, Morpholino, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolylidinyl, 2,5-Pyrrolidin-dionyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, wobei jedes der oben erwähnten gegebenenfalls mit einem bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten C_{1-3} Alkyl substituiert ist, ein Halogen, Oxo, Hydroxy, Nitril und ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-3} Alkyloxy;

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes oder gegebenenfalls mit R_{17} substituiertes C_{1-3} Alkyl oder C_{1-3} Alkoxy;

ein OR_{18} oder ein gegebenenfalls mit OR_{18} substituiertes C_{1-3} Alkyl;

ein Amino oder ein gegebenenfalls mit R_{19} substituiertes Mono- oder Di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino;

$R_{20}C(O)N(R_{21})-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

ein mit $R_{23}R_{24}NC(O)-$ substituiertes C_{2-4} Alkenyl; oder

ein mit Pyrrolidinyl oder Pyrrolyl substituiertes C_{2-4} Alkyl;

jedes R_{17} , R_{19} , R_{25} und R_{26} bedeutet unabhängig:

ein Nitril, Phenyl, Morpholino, Piperidinyl, Piperazinyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Tetrazolyl, Amino oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes Mono- oder Di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

R_{18} bedeutet unabhängig:

Wasserstoff oder ein gegebenenfalls unabhängig mit Oxo oder R_{25} substituiertes C_{1-4} Alkyl;

R_{20} bedeutet unabhängig:

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-10} Alkyl, Phenyl oder Pyridinyl;

R_{21} bedeutet unabhängig: Wasserstoff oder ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-3} Alkyl;

jedes R_{22} , R_{23} und R_{24} bedeutet unabhängig:

Wasserstoff, ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes C_{1-6} Alkyl, wobei besagtes C_{1-6} Alkyl gegebenenfalls von einem oder mehreren O, N oder S unterbrochen ist, wobei besagtes C_{1-6} Alkyl zudem gegebenenfalls unabhängig mit Mono- oder Di-(C_{1-3} alkyl)aminocarbonyl, Phenyl, Pyridinyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_{1-4} alkyl)amino substituiert ist, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit Mono- oder Di-(C_{1-3} alkyl)amino substituiert ist;

oder R_{23} und R_{24} bilden zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom gegebenenfalls Morpholino; m ist 0, 1 oder 2;

W ist O oder S

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei gilt:

G ist Phenyl, Pyridinyl, Pyridonyl, Naphthyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Dihydrobenzofuranlyl, Indanyl, Indolinyl, Indolonyl, oder Indolinonyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1 , R_2 oder R_3 substituiert ist;

Ar ist 1-Naphthyl;

X ist:

Phenyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Piperdinyl, Piperazinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl;

Y ist:

eine Bindung oder

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, oder $-NH-$;

jedes R_1 bedeutet unabhängig:

ein gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniertes und gegebenenfalls mit Phenyl substituiertes C_{3-5} Alkyl;

Cyclopropyl, Cylopentanyl, Cylohexanyl und Bicylopentanyl, welche gegebenenfalls mit einer bis drei gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Methylgruppen substituiert sind, CN, Hydroxymethyl oder Phenyl; oder ein mit Methyl substituiertes 2-Tetrahydrofuranlyl; oder Trimethylsilyl;

jedes R_3 bedeutet unabhängig:

ein Phenyl, Morpholinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, 2,5-Pyrrolidindionyl, Imidazolyl oder Pyrazolyl, worin jedes der oben erwähnten gegebenenfalls mit einem gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten C_{1-2} Alkyl substituiert ist;

ein C_{1-3} Alkyl oder C_{1-3} Alkoxy, wovon jedes gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogeniert oder gegebenenfalls mit Diethylamino substituiert ist; OR_{18} oder ein gegebenenfalls mit OR_{18} substituiertes C_{1-3} Alkyl;

ein Amino oder ein gegebenenfalls mit R_{19} substituiertes Mono- oder Di-(C_{1-3} alkyl)amino;

$CH_3C(O)NH-$, $R_{22}O-$; $R_{23}R_{24}NC(O)-$; $R_{26}CH_2C(O)N(R_{21})-$ oder $R_{26}C(O)CH_2N(R_{21})-$;

ein mit $R_{23}R_{24}NC(O)-$ substituiertes C_{2-4} Alkenyl; oder

ein mit Pyrrolidinyl oder Pyrrolyl substituiertes C_{2-4} Alkyl;

R_{23} und R_{24} sind H oder R_{23} und R_{24} bilden zusammengenommen gegebenenfalls Morpholino; und

R_{26} ist Morpholino.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei gilt:

G ist

ein Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, wobei G mit einem oder mehreren R_1 , R_2 oder R_3 substituiert ist;

X ist:

Imidazolyl oder Pyridinyl;

Y ist:

$-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$ oder $-NH-$;

Z ist Morpholino;

jedes R_1 bedeutet unabhängig:

tert-Butyl, sec-Butyl, tert-Amyl oder Phenyl;

R_2 ist Chloro;

R_3 bedeutet unabhängig:

ein Methyl, Methoxy, Methoxymethyl, Hydroxypropyl, Acetamid, Morpholino oder Morpholinocarbonyl.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin X ein Pyridinyl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin das Pyridinyl an das Ar über die 3-pyridinyl-Stellung gebunden ist.

6. Verbindung ausgewählt aus:

1-(2-tert-Butyl-5-methyl-pyridin-4-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3-tert-Butyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(4-Methyl-biphenyl-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-Isopropyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-sec-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxymethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-(3-hydroxy-propyl)-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
 1-(3-Methyl-naphthalin-2-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 N-(5-tert-Butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-ureido}-phenyl)-acetamid;
 1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-hydroxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(2,3-Dimethyl-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butoxy-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-(1-Cyano-cyclopropyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-3-(2-diethylamino-ethyl)-2-methoxy-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-dimethylamino-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-propoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(2,4-Dimethoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-isopropoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-imidazol-1-yl-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-3-ethylamino-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-thiomorpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2,6-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(1-oxo-1,4-thiomorpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-[4-(6-(morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-(2,6-dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

lin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(morpholin-4-carbonyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(5-morpholin-4-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-(3-Amino-5-tert-butyl-2-methoxy-phenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-3-{4-[6-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6.

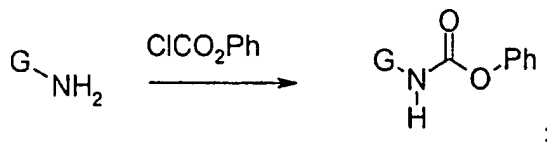
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer über Zytokine vermittelten Erkrankung.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die zytokin-vermittelte Erkrankung aus rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Multipler Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Psoriasis, Graft-versus-host-Reaktion, systemischem Lupus erythematosus, Diabetes, toxischem Schock-Syndrom, Osteoporose, Morbus Alzheimer, akuten und chronischen Schmerzen, Kontaktdermatitis und Atherosklerose ausgewählt ist.

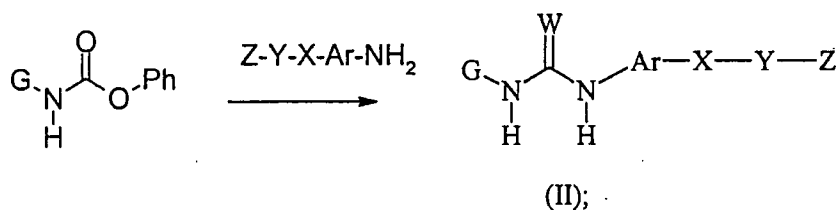
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer über Neutrophile vermittelten Erkrankung, die aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, thermischer Verletzung, Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), multiplen Organverletzungen infolge eines Traumas, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten Entzündungskomponenten, akuter eitriger Meningitis, Hämodialyse, Leukopherese, Granulozyten-Transfusions-assoziiertem Syndrom und nekrotisierender Enterocolitis ausgewählt ist.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (II) nach Anspruch 1, umfassend:

a) Umsetzung eines Arylamins mit Phenylchloroformat in einem geeigneten halogenierten Lösungsmittel mit einer geeigneten Base bei 0 – 85°C während ungefähr 2 – 24 Stunden:

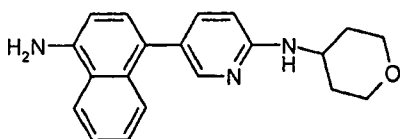


b) Isolieren und anschließende Umsetzung des Produktes der Stufe a) mit einem nachfolgend angegebenen Arylamin in einem nicht-protischen, nicht-wässrigen Lösungsmittel bei 0 – 110°C während ungefähr 2 – 24 Stunden unter Bildung einer Verbindung der Formel (II):

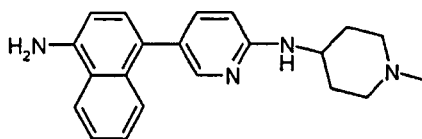


worin W ein O ist und G, Ar, X, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind.

12. Verbindung ausgewählt aus:



und



Es folgt kein Blatt Zeichnungen