



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 23 853 T2 2006.05.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 163 236 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 23 853.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/02008

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 909 993.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/55152

(86) PCT-Anmeldetag: 31.01.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.09.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.12.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 09.11.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.05.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 333/38 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 333/48 (2006.01)

C07D 207/40 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

124147 P 12.03.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
Ridgefield, Conn., US

(72) Erfinder:

CIRILLO, F., Pier, Woodbury, US; HICKEY, R.,
Eugene, Danbury, US; REGAN, R., John,
Larchmont, US

(74) Vertreter:

Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt

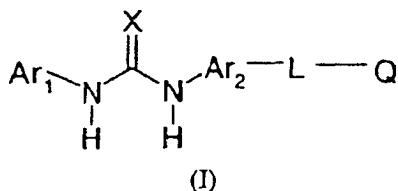
(54) Bezeichnung: AROMATISCHE HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN ALS ANTIENTZÜNDUNGSWIRKSTOFFE

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 eingelebt, 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

[0001] Diese Erfindung betrifft neue aromatische heterocyclische Verbindungen der Formel (I):



in der Ar_1 , Ar_2 , L und Q nachstehend definiert sind, welche die Produktion von Cytokinen, die an entzündlichen Prozessen beteiligt sind, inhibieren und so zur Behandlung von Krankheiten und pathologischen Zuständen nützlich sind, die eine Entzündung beinhalten, wie chronischer entzündlicher Krankheit. Diese Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen umfassen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) sind wichtige biologische Einheiten, die kollektiv als proinflammatorische Cytokine bezeichnet werden. Diese vermitteln zusammen mit mehreren anderen verwandten Molekülen die entzündliche Reaktion, die mit der immunologischen Erkennung von infektiösen Agenzien verbunden ist. Die entzündliche Reaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Begrenzung und Kontrolle von pathogenen Infektionen.

[0003] Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Cytokinen sind auch mit einer Anzahl von Autoimmunkrankheiten, wie toxischem Schocksyndrom, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes und entzündlicher Darmerkrankung verbunden (Dinarello, C. A., et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6: 51). Bei diesen Krankheiten verschlimmert oder verursacht eine chronische Entzündungsverstärkung einen großen Teil der beobachteten Pathophysiologie. Zum Beispiel wird rheumatoides Synovialgewebe von inflammatorischen Zellen überschwemmt, was eine Zerstörung von Knorpel und Knochen zur Folge hat (Koch, A. E., et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28–38). Ein wichtiger und akzeptierter therapeutischer Ansatz für eine potentielle Arzneistoffintervention bei diesen Krankheiten ist die Verringerung von proinflammatorischen Cytokinen wie TNF (in seiner sekretierten zellfreien Form auch als $\text{TNF}\alpha$ bezeichnet) und IL-1 β . Eine Anzahl von Anti-Cytokin-Therapien befindet sich derzeit in klinischen Versuchen. Bei einer Anzahl von Autoimmunkrankheiten wurde eine Wirksamkeit mit einem monoklonalen Antikörper demonstriert, der gegen $\text{TNF}\alpha$ gerichtet ist (Heath, P., „CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF Antibody“, IBC Meeting on Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, 24.–25. April 1997). Diese schließen die Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ein (Rankin, E. C. C., et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334–342, und Stack, W. A., et al., 1997, Lancet 349: 521–524). Man nimmt an, dass der monoklonale Antikörper so wirkt, dass er sowohl löslichen $\text{TNF}\alpha$ als auch Membran-gebundenen TNF bindet.

[0004] Es ist ein löslicher $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptor konstruiert worden, der mit $\text{TNF}\alpha$ wechselwirkt. Der Ansatz ist jenem ähnlich, der vorstehend für die gegen $\text{TNF}\alpha$ gerichteten monoklonalen Antikörper beschrieben wurde; beide Agenzien binden sich an lösliches $\text{TNF}\alpha$, was so dessen Konzentration verringert. Eine Version dieses Konstrukts, als Enbrel bezeichnet (Immunex, Seattle, WA), demonstrierte kürzlich eine Wirksamkeit in einem klinischen Versuch der Phase III bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Eine weitere Version des $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptors, Ro 45-2081 (Hoffmann-LaRoche Inc., Nutley, NJ), hat eine Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenverletzung demonstriert. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, das aus dem löslichen 55 kDa-Human-TNF-Rezeptor konstruiert ist, der mit der Gelenkregion des Gens für die schwere IgG1-Kette fusioniert ist und in eukaryotischen Zellen exprimiert wird (Renzetti et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143).

[0005] IL-1 ist als immunologisches Effektor-Molekül mit einer großen Anzahl von Krankheitsprozessen in Verbindung gebracht worden. Der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1ra) ist klinischen Human-Versuchen überprüft worden. Es wurde eine Wirksamkeit bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis demonstriert (Antril, Amgen). In einem menschlichen klinischen Versuch der Phase III verringerte IL-1ra die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). Osteoarthritis ist eine langsame progressive Krankheit, die durch Zerstörung des Gelenkknorpels gekennzeichnet ist. IL-1 wird in Synovialflüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken nachgewiesen. Es ist gezeigt worden, dass Antagonisten von IL-1 den Abbau von Knorpel-Matrixkomponenten in einer Vielfalt von experimentellen Arth-

ritis-Modellen verringern (Chevallier, 1997, Biomed. Pharmacother. 51, 58). Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Mediator der kardiovaskulären Homöostase, Neurotransmission und Immunfunktion; kürzlich wurde gezeigt, dass es bedeutende Wirkungen bei der Modulation des Knochenumbaus aufweist. Cytokine wie IL-1 und TNF sind potente Stimulatoren der NO-Produktion. NO ist ein wichtiges Regulationsmolekül im Knochen mit Auswirkungen auf Zellen der Osteoplasten- und Osteoklasten-Linie (Evans et al., 1996, J. Bone Miner. Res. 11, 300). Die Förderung der Beta-Zellenzerstörung, die zu insulinabhängigem Diabetes mellitus führt, zeigt eine Abhängigkeit von IL-1. Ein kleiner Teil dieser Beschädigung kann durch andere Effektoren, wie Prostaglandine und Thromboxane, vermittelt werden. IL-1 kann diesen Prozess durch Steuern des Niveaus sowohl der Cyclooxygenase II- als auch der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase-Expression bewirken (McDaniel et al., 1996, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 211, 24).

[0006] Es wird erwartet, dass Inhibitoren der Cytokin-Produktion die induzierbare Cyclooxygenase (COX-2)-Expression blockieren. Es wurde gezeigt, dass die COX-2-Expression durch Cytokine erhöht wird, und man nimmt an, dass es die Isoform von Cyclooxygenase ist, die für eine Entzündung verantwortlich ist (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888). Demgemäß würde man erwarten, dass Inhibitoren der Cytokine, wie IL-1, eine Wirksamkeit gegen jene Störungen zeigen, die derzeit mit COX-Inhibitoren, wie den geläufigen NSARs, behandelt werden. Diese Störungen schließen akute und chronische Schmerzen sowie Entzündungssymptome und kardiovaskuläre Krankheit ein.

[0007] Die Erhöhung von mehreren Cytokinen wurde bei aktiver entzündlicher Darmerkrankung (IBD) demonstriert. In Patienten mit IBD liegt ein Schleimhautungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra vor. Eine unzureichende Produktion von endogenem IL-1ra kann zu der Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli et al., 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10, 49). Die Alzheimer-Krankheit ist durch die Anwesenheit von beta-Amyloidprotein-Ablagerungen, neurofibrillären Knäueln und cholinriger Dysfunktion im ganzen Hippokampus-Bereich gekennzeichnet. Der strukturelle und metabolische Schaden, der bei der Alzheimer-Krankheit gefunden wird, beruht möglicherweise auf einer lang anhaltenden Erhöhung von IL-1 (Holden et al., 1995, Med. Hypotheses 45, 559). Eine Rolle von IL-1 bei der Pathogenese des Human-Immunodefizienz-Virus (HIV) ist identifiziert worden. IL-1ra zeigte eine klare Beziehung zu akuten entzündlichen Ereignissen sowie den verschiedenen Krankheitsstadien in der Pathophysiologie von HIV-Infektionen (Kreuzer et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 54). IL-1 und TNF sind beide an peridentaler Krankheit beteiligt. Der zerstörerische Prozess, der mit peridentaler Krankheit verbunden ist, kann auf einer Dysregulation von sowohl IL-1 als auch TNF beruhen (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

[0008] Proinflammatorische Cytokine, wie TNF α und IL-1 β , sind auch wichtige Mediatoren von septischem Schock und damit verbundener kardiopulmonärer Dysfunktion, Schocklunge (ARDS) und multiplem Organversagen. TNF α ist auch mit Kachexie und Muskelabbau verbunden worden, die mit einer HIV-Infektion verbunden sind (Lahdivita et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289). Fettleibigkeit ist mit einem erhöhten Auftreten von Infektion, Diabetes und kardiovaskulärer Krankheit verbunden. Abnormalitäten der TNF α -Expression sind bei jedem der obigen Zustände bemerkt worden (Loffreda et al., 1998, FASEB J., 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte TNF α -Spiegel an anderen mit Essen in Beziehung stehenden Störungen, 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). Es wurde gezeigt, dass ein Inhibitor der TNF α -Produktion, HO-211, das Ergebnis einer geschlossenen Gehirnverletzung in einem experimentellen Modell verbesserte (Shohami et al., 1997, J. Neuroimmunol. 72, 169). Es ist bekannt, dass Atherosklerose eine entzündliche Komponente aufweist, und es ist vorgeschlagen worden, dass Cytokine, wie IL-1 und TNF, die Krankheit fördern. Es wurde in einem Tiermodell gezeigt, dass ein IL-1-Rezeptor-Antagonist die Fettstreifenbildung inhibiert (Elhage et al., 1998, Circulation; 97, 242).

[0009] Die abnormale Expression von induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Hochdruck in spontan hypertensiven Ratten in Verbindung gebracht (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643). IL-1 spielt eine Rolle bei der Expression von iNOS und kann deshalb auch eine Rolle bei der Pathogenese von Hochdruck spielen (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

[0010] Es wurde auch gezeigt, dass IL-1 in Ratten Uveitis induziert, die mit IL-1-Blockern inhibiert werden konnte (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Es wurde gezeigt, dass Cytokine, einschließlich IL-1, TNF und GM-CSF, die Proliferation von akuten myeloischen Leukämie-Blasten stimulieren (Bruserud, 1996, Leukemia Res. 20, 65). Es wurde gezeigt, dass IL-1 für die Entwicklung von sowohl reizender als auch allergischer Kontaktdermatitis wesentlich ist. Epikutane Empfindungen können durch die Verabreichung eines monoklonalen Anti-IL-Antikörpers vor der epikutanten Aufbringung eines Allergens verhindert werden (Muller et al., 1996, Am. J. Contact Dermat. 7, 177). Daten, die von IL-1-Knock-out-Mäusen erhalten wurden

den, zeigen die kritische Beteiligung dieses Cytokins an Fieber an (Kluger et al., 1998, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 25, 141). Eine Anzahl von Cytokinen, einschließlich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, initiieren die Akute-Phase-Reaktion, die durch Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, zellulären Hypermetabolismus und multiple endokrine und Enzym-Reaktionen stereotypisiert ist (Beisel, 1995, Am. J. Clin. Nutr. 62, 813). Die Produktion dieser inflammatorischen Cytokine folgt rasch einem Trauma oder einer Invasion von pathogenen Organismen.

[0011] Andere proinflammatorische Cytokine sind mit einer Vielfalt von Krankheitszuständen korreliert worden. IL-8 korreliert mit dem Einströmen von Neutrophilen in Orte einer Entzündung oder Verletzung. Blockierende Antikörper gegen IL-8 haben eine Rolle von IL-8 bei der Neutrophilen-assoziierten Gewebeverletzung bei akuter Entzündung demonstriert (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Deshalb kann ein Inhibitor der IL-8-Produktion bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die hauptsächlich durch Neutrophile vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Schocklunge (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen Störungen des zentralen Nervensystems, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion assoziierten Syndromen und nekrotisierender Enterocolitis.

[0012] Rhinoviren lösen die Produktion von verschiedenen proinflammatorischen Cytokinen, hauptsächlich IL-8, aus, was symptomatische Krankheiten, wie akuten Schnupfen, zur Folge hat (Winter et al., 1998, Am. J. Rhinol. 12, 17).

[0013] Andere Krankheiten, die durch IL-8 bewirkt werden, umfassen Myokardischämie und Reperfusion, entzündliche Darmerkrankung und viele andere.

[0014] Das proinflammatorische Cytokin IL-6 ist mit der Akute-Phase-Reaktion verbunden worden. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl von onkologischen Krankheiten, einschließlich multiplen Myeloms und verwandter Plasmazellen-Dyskrasien (Treon et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42). Es wurde auch gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator bei einer Entzündung innerhalb des zentralen Nervensystems ist. Erhöhte Spiegel von IL-6 werden bei mehreren neurologischen Störungen gefunden, einschließlich des AIDS-Demenz-Komplexes, der Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose, systemischen Lupus erythematoses, ZNS-Trauma und viraler und bakterieller Meningitis (Gruol et al., 1997, Molecular Neurobiology 15: 307). IL-6 spielt auch eine signifikante Rolle bei Osteoporose. In Mäuse-Modellen wurde gezeigt, dass es eine Knochenresorption bewirkt und die Osteoklasten-Aktivität induziert (Ershler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Es gibt in vivo ausgeprägte Cytokin-Unterschiede, wie IL-6-Spiegel, zwischen Osteoklasten von normalen Knochen und Knochen von Patienten mit Morbus Paget (Mills et al., 1997, Calcif. Tissue Int. 61, 16). Es wurde gezeigt, dass eine Anzahl von Cytokinen an Krebs-Kachexie beteiligt ist. Die Schwere der Schlüsselparameter von Kachexie kann durch Behandlung mit Anti-IL-6-Antikörpern oder mit IL-6-Rezeptor-Antagonisten verringert werden (Strassmann et al., 1995, Cytokines Mol. Ther. 1, 107). Mehrere infektiöse Krankheiten, wie Grippe, zeigen IL-6 und IFN alpha als Schlüsselfaktoren sowohl bei der Symptombildung als auch bei der Wirtsverteidigung (Hayden et al., 1998, J. Clin. Invest. 101, 643). Die Überexpression von IL-6 ist mit der Pathologie einer Anzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht worden, einschließlich multiplen Myeloms, rheumatoider Arthritis, Caselman-Tumor, Psoriasis und postmenopausaler Osteoporose (Simpson et al., 1997, Proteins Sci. 6, 929). Verbindungen, welche die Produktion von Cytokinen, einschließlich IL-6 und TNF, stören, waren beim Blockieren einer passiven kutanen Anaphylaxe in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, J. Med. Chem., 41, 1050).

[0015] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Cytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von therapeutischen Krankheiten. Es beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern reguliert auch mehrere andere Zellen, die an akuter und chronischer Entzündung beteiligt sind. Eine Behandlung mit GM-CSF ist bei einer Anzahl von Krankheitszuständen, einschließlich Verbrennungswundenheilung, Hauttransplantatauflösung sowie durch Zytostatika und Radiotherapie induzierter Mukositis, versucht worden (Masucci, 1996, Medical Oncology 13: 149). GM-CSF scheint auch eine Rolle bei der Replikation des Human-Immunodefizienz-Virus (HIV) in Zellen der Makrophagen-Linie mit Bedeutung für die AIDS-Therapie zu spielen (Crowe et al., 1997, Journal of Leukocyte Biology 62, 41). Bronchialasthma ist durch einen entzündlichen Prozess in der Lunge gekennzeichnet. Beteiligte Cytokine schließen unter anderem GM-CSF ein (Lee, 1998, J. R. Coll. Physicians Lond. 32, 56).

[0016] Interferon γ (IFN γ) ist mit einer Anzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht worden. Es wurde mit einer erhöhten Kollagen-Ablagerung verbunden, die ein zentrales histopathologisches Merkmal der Transplan-

tat-Wirt-Krankheit ist (Parkman, 1998, Curr. Opin. Hematol. 5, 22). Nach einer Nierentransplantation wurde bei einem Patienten eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Eine retrospektive Analyse der peripheren Blut-Cytokine zeigte erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN γ . Diese erhöhten Spiegel fielen mit einem Anstieg der Zahl der peripheren weißen Blutzellen zusammen (Burke et al., 1995, Leuk. Lymphoma. 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängigem Diabetes (Typ 1) kann mit der Akkumulation von IFN γ -produzierenden T-Zellen in Pankreas-Inselzellen korreliert werden (Ablumunits et al., 1998, J. Autoimmun. 11, 73). IFN γ führt zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 zu der Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im zentralen Nervensystem bei Krankheiten wie Multipler Sklerose (MS) und dem AIDS-Demenz-Komplex (Martino et al., 1998, Ann. Neurol. 43, 340). Atherosklerotische Läsionen haben eine arterielle Krankheit zur Folge, die zu Herz- und zerebralem Infarkt führen kann. Viele aktivierte Immunzellen sind in diesen Läsionen vorhanden, hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen. Diese Zellen produzieren großen Mengen an proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IFN γ . Es wird angenommen, dass diese Cytokine an der Förderung der Apoptose oder dem programmierten Zelltod der umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen beteiligt sind, was die atherosklerotischen Läsionen zur Folge hat (Geng, 1997, Heart Vessels Suppl 12, 76). Allergische Subjekte produzieren nach einer Aufnahme von Wespengift mRNA, die für IFN γ spezifisch ist (Bonay et al., 1997, Clin. Exp. Immunol. 109, 342). Es wurde gezeigt, dass die Expression einer Anzahl von Cytokinen, einschließlich IFN γ , nach einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ zunimmt, was so eine Rolle von IFN γ bei atopischer Dermatitis anzeigt (Szepietowski et al., 1997, Br. J. Dermatol. 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden in Fällen von tödlicher zerebraler Malaria durchgeführt. Es wurde ein Beleg für erhöhtes IFN γ unter anderen Cytokinen beobachtet, was eine Rolle bei dieser Krankheit anzeigt (Udomsangpatch et al., 1997, Am. J. Trop. Med. Hyg. 57, 507). Die Bedeutung von Radikal-Spezies bei der Pathogenese von verschiedenen infektiösen Krankheiten ist belegt worden. Der Stickstoffmonoxid-Syntheseweg wird als Reaktion auf eine Infektion mit gewissen Viren über die Induktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie IFN γ , aktiviert (Akaike et al., 1998, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 217, 64). Patienten, die chronisch mit Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert sind, können Zirrhose und ein hepatzelluläres Karzinom entwickeln. Die Virus-Gen-Expression und -Replikation in transgenen HBV-Mäusen kann durch einen Post-Transkriptions-Mechanismus unterdrückt werden, der von IFN γ , TNF und IL-2 vermittelt wird (Chisari et al., 1995, Springer Semin. Immunopathol. 17, 261). IFN γ kann selektiv die Cytokin-induzierte Knochenresorption inhibieren. Es scheint dies über die Vermittlung von Stickstoffmonoxid (NO) zu tun, welches ein wichtiges Regulationsmolekül beim Knochenumbau ist. NO kann als Mediator von Knochenkrankheit an solchen Krankheiten wie: rheumatoider Arthritis, Tumor-assozierter Osteolyse und postmenopausaler Osteoporose beteiligt sein (Evans et al., 1996, J. Bone Miner. Res. 11, 300). Studien mit Gen-defekten Mäusen haben demonstriert, dass die IL-12-abhängige Produktion von IFN γ bei der Kontrolle von frühem Parasitenwachstum kritisch ist. Obwohl dieser Prozess unabhängig von Stickstoffmonoxid ist, scheint die Kontrolle von chronischer Infektion 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 einen überzeugenden Beleg für seine Rolle bei kardiovaskulärem Schock (Killbourn et al., 1997, Dis. Mon. 43, 277). IFN γ ist für das Fortschreiten von chronischer intestinaler Entzündung bei solchen Krankheiten wie Morbus Crohn und entzündlicher Darmerkrankung (IBD) vermutlich durch die Vermittlung von CD4+-Lymphozyten wahrscheinlich vom TH1-Phänotyp erforderlich (Sartor, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther. 10 Suppl. 2, 43). Ein erhöhter Spiegel von Serum-IgE ist mit verschiedenen atopischen Krankheiten, wie Bronchialasthma und atopischer Dermatitis, verbunden. Der Spiegel von IFN γ war mit Serum-IgE negativ korreliert, was eine Rolle von IFN γ bei atopischen Patienten nahe legt (Teramoto et al., 1998, Clin. Exp. Allergy 28, 74).

[0017] Verbindungen, welche die Freisetzung eines oder mehrerer der vorstehend erwähnten inflammatorischen Cytokine modulieren, können bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die mit der Freisetzung dieser Cytokine verbunden sind. Zum Beispiel offenbart die WO 98/52558 Heteroarylharnstoff-Verbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Krankheiten nützlich sind.

[0018] Das U.S.-Patent Nr. 5,162,360 offenbart N-substituiertes Aryl-N'-heterocyclisch substituierte Harnstoff-Verbindungen, die als für die Behandlung von Hypercholesterolemie und Atherosklerose nützlich beschrieben werden.

[0019] Die WO 96/25157 offenbart N,N'-Diphenyl-substituierte Harnstoff- und Thioharnstoff-Verbindungen bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die durch IL-8 vermittelt werden.

[0020] Die WO 99/32106 offenbart N-Aryl-N'-heteroarylharnstoffe für die Inhibierung von raf-Kinase.

[0021] Die WO 99/32110, WO 99/32110 und WO 99/32463 offenbaren N-Aryl-N'-heteroarylharnstoffe für die Inhibierung von p38-Kinase.

[0022] Die vorstehend zitierten Arbeiten stützen das Prinzip, dass die Inhibierung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung von verschiedenen Krankheitszuständen vorteilhaft sein wird. Einige Protein-Therapeutika sind in der späten Entwicklung oder sind für die Verwendung bei speziellen Krankheiten zugelassen worden. Protein-Therapeutika sind kostspielig zu produzieren und weisen Bioverfügbarkeits- und Stabilitätsprobleme auf. Es besteht deshalb ein Bedarf an Inhibitoren der Cytokin-Produktion in Form von neuen kleinen Molekülen mit optimierten Wirksamkeits-, pharmakokinetischen und Sicherheitsprofilen.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0023] Die oben zitierten Arbeiten stützen das Prinzip, dass die Inhibierung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung von vielfältigen Krankheitszuständen von Nutzen sein wird.

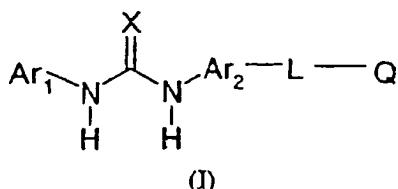
[0024] Es ist deshalb ein Ziel der Erfindung, neue Verbindungen bereitzustellen, welche die Freisetzung von inflammatorischen Cytokinen, wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor, inhibieren.

[0025] Es ist ein weiteres Ziel der Erfindung, Verfahren zur Behandlung von Krankheiten und pathologischen Zuständen bereitzustellen, die eine Entzündung, wie eine chronische entzündliche Krankheit, beinhalten.

[0026] Es ist noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten neuen Verbindungen bereitzustellen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0027] Die vorliegende Erfindung ist auf Verbindungen der Formel (I):



in der:

Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;

und worin Ar_1 mit einem oder mehreren R_1 , R_2 oder R_3 substituiert sein kann;

Ar_2 für

Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl oder Indenyl steht, wobei jedes gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen R_{10} substituiert ist;

L eine Verknüpfungsgruppe ist aus:

einer gesättigten oder ungesättigten verzweigten oder unverzweigten C_{1-10} -Kohlenstoffkette;

wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; wobei L gegebenenfalls unabhängig mit 0–2 Oxogruppen oder einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann;

Q ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) Phenyl, Naphthyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Imidazol, Benzimidazol, Furan, Thiophen, Pyran, Naphthyridin, Oxazo[4,5-b]pyridin und Imidazo[4,5-b]pyridin, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_m und Phenylamino, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Alkoxy bestehen;

b) Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Piperidin, Piperidinon, Tetrahydropyrimidon, Cyclohexanon, Cyclohexanol, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkyl, Phenylamino- C_{1-3} -alkyl und C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl;

R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) verzweigtem oder unverzweigtem C_{3-10} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppen substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl,

Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder Heterocycl, das aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₈-Cycloalkenyl, Hydroxy, Cyano, C₁₋₃-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, NH₂C(O) und Di-(C₁₋₃)-alkylaminocarbonyl;

b) C₃₋₇-Cycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein können und die gegebenenfalls mit einer bis drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, oder einem Analogon einer derartigen Cycloalkylgruppe, in dem eine bis drei Ring-Methylengruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig aus O, S, CHO, >C=O, >C=S und NH ausgewählt sind;

c) verzweigtem C₃₋₁₀-Alkenyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und das gegebenenfalls mit einer bis drei verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppen substituiert sein kann, wobei jede derartige Heterocyclgruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl und jede derartige Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppe mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Cyano, C₁₋₃-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, NH₂C(O) und Mono- oder Di-(C₁₋₃)-alkylaminocarbonyl ausgewählt sind;

d) C₅₋₇-Cycloalkenyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine derartige Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls mit einer bis drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann;

e) Cyano; und

f) Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;

R₂ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

Wasserstoff, verzweigtem oder unverzweigtem C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, verzweigtem oder unverzweigtem C₁₋₄-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl und Phenylsulfonyl;

R₃ für:

Halogen, -COOR₄, -CN, -CONR₅R₆ oder -CH₂NHR₇ steht;

R₄ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist;

R₅ Wasserstoff ist;

R₆ Methyl ist;

R₇ Wasserstoff, Methyl oder -C(O)R₈ ist;

R₈ Wasserstoff oder Methyl ist, das gegebenenfalls mit N(R₉)₂ oder COOR₉ substituiert ist;

R₉ für C₁₋₆-Alkyl steht;

R₁₀ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

einem verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, verzweigtem oder unverzweigtem C₁₋₄-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl und Phenylsulfonyl;

m für 0, 1 oder 2 steht;

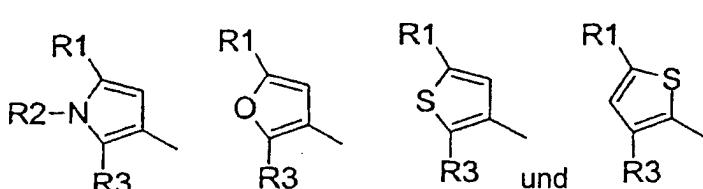
r für 0, 1 oder 2 steht;

t für 0, 1 oder 2 steht;

X für O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) steht und

pharmazeutisch verträgliche Derivate derselben gerichtet.

[0028] Ein bevorzugter subgenerischer Aspekt der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in der Ar₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



[0029] Ein sogar mehr bevorzugter subgenerischer Aspekt der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel

(I), in der Ar₂ Naphthyl ist.

[0030] Ein noch mehr bevorzugter subgenerischer Aspekt umfasst Verbindungen der Formel (I), wie im unmittelbar vorangehenden Absatz beschrieben, worin:

Ar₂ für 1-Naphthyl steht;

L eine gesättigte oder ungesättigte verzweigte oder unverzweigte C₁₋₆-Kohlenstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; worin die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls unabhängig mit 0-2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C₁₋₄-Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann;

R₁ verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₄-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und das gegebenenfalls mit einer bis drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann; und

R₃ für -COOR₄, -CN, -CONR₅R₆ oder -CH₂NHR₇ steht.

[0031] Ein weiterer bevorzugter subgenerischer Aspekt der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), in der Ar₁ 5-tert-Butyl-3-thienyl oder 5-tert-Butyl-3-pyrrolyl ist.

[0032] Ein noch weiterer bevorzugter subgenerischer Aspekt der Erfindung umfasst Verbindungen der Formel (I), wie im unmittelbar vorangehenden Absatz beschrieben, worin L eine gesättigte C₁₋₅-Kohlenstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und worin die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0-2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C₁₋₄-Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann; und X für O steht.

[0033] Besonders bevorzugte Ausführungsformen von L sind Propoxy, Ethoxy, Methoxy, Methyl, Propyl, C₃₋₅-Acetylen oder Methylamino, wobei jedes gegebenenfalls substituiert ist, wie hierin beschrieben.

[0034] Die folgenden Verbindungen sind für die Verbindungen der Formel (I) repräsentativ:

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-(N-Glycylaminomethyl)-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-(N-Glycylaminomethyl)-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(2-dimethylaminomethyldimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(2-methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-(N-Acetylaminomethyl)-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)riaphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(3-morpholin-4-ylpropin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)butin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-(N-Acetylaminomethyl)-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(3-pyridin-4-ylpropoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethylamino)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-isopropyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-cyclohexyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-2-Carbomethoxy-5-(2,2,2-trifluorethyl)-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcycloprop-1-yl)-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcyclohex-1-yl)-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)butin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(3-pyridin-4-ylpropoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-furyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethylamino)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-isopropyl-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-cyclohexyl-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[5-2-Carbomethoxy-5-(2,2,2-trifluorethyl)-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcycloprop-1-yl)-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcyclohex-1-yl)-3-furyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(morpholin-4-yl)-1-methylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(morpholin-4-ylmethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethyl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(3-(morpholin-4-yl)propin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)butin-1-yl)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(3-pyridin-4-ylpropoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethylamino)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-isopropyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-cyclohexyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[5-2-Carbomethoxy-5-(2,2,2-trifluorethyl)-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcycloprop-1-yl)-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-(1-methylcyclohex-1-yl)-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 und deren pharmazeutisch verträgliche Derivate.

[0035] Die folgenden sind bevorzugte Verbindungen der Erfindung:

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(2-dimethylaminomethyldimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 und deren pharmazeutisch verträgliche Derivate.

[0036] Alle Verbindungen dieser Erfindung, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, können als Racemate und racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, diastereomere Mischungen und einzelne Diastereomere vorkommen. Alle derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in die vorliegende Erfindung eingeschlossen. Jeder stereogene Kohlenstoff kann in der R- oder S-Konfiguration oder einer Kombination von Konfigurationen vorliegen.

[0037] Einige der Verbindungen der Formel (I) können in mehr als einer tautomeren Form vorliegen. Die Erfindung schließt alle derartige Tautomere ein.

[0038] Alle Ausdrücke, wie sie hierin in dieser Beschreibung verwendet werden, sollen, falls nicht anders angeführt, in ihrer gewöhnlichen Bedeutung verstanden werden, wie sie in der Technik bekannt ist. Zum Beispiel ist C₁₋₆-Alkoxy ein C₁₋₆-Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Pentoxy und Hexoxy. Alle Alkylgruppen sollen als verzweigt oder unverzweigt verstanden werden, falls nicht anders angegeben. Andere speziellere Definitionen sind wie folgt:

Der Ausdruck „Aroyl“, wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll als „Benzoyl“ oder „Naphthoyl“ bedeutend verstanden werden.

Der Ausdruck „Halogen“, wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll als Brom, Chlor, Fluor oder Iod bedeutend verstanden werden.

[0039] Die Verbindungen der Erfindung sind nur diejenigen, die als „chemisch stabil“ angesehen werden, wie es vom Fachmann erkannt wird. Zum Beispiel ist eine Verbindung, die eine „freie Valenz“ aufweisen würde, oder ein „Carbanion“ keine Verbindung, die von der Erfindung in Betracht gezogen wird.

[0040] Die Erfindung schließt pharmazeutisch verträgliche Derivate von Verbindungen der Formel (I) ein. Ein „pharmazeutisch verträgliches Derivat“ bezieht sich auf irgendein ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester einer Verbindung dieser Erfindung oder auf irgendeine andere Verbindung, die bei Verabreichung an einen Patienten (direkt oder indirekt) in der Lage ist, eine Verbindung dieser Erfindung, einen pharmakologisch aktiven Metaboliten oder einen pharmakologisch aktiven Rest derselben bereitzustellen.

[0041] Pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen dieser Erfindung schließen jene ein, die von

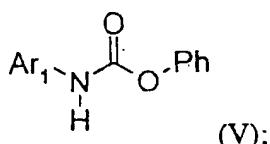
pharmazeutisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Beispiele für geeignete Säuren umfassen Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Malein-, Phosphor-, Glycol-, Milch-, Salicyl-, Bernstein-, Toluol-p-sulfon-, Wein-, Essig-, Citronen-, Methansulfon-, Ameisen-, Benzoe-, Malon-, Naphthalin-2-sulfon- und Benzolsulfonsäure. Andere Säuren, wie Oxalsäure, können, während sie selbst pharmazeutisch nicht verträglich sind, bei der Herstellung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte beim Erhalt der Verbindungen dieser Erfindung und ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze nützlich sind. Salze, die von geeigneten Basen abgeleitet sind, umfassen Alkalimetall- (z.B. Natrium-), Erdalkalimetall- (z.B. Magnesium-), Ammonium- und $N-(C_1-C_4\text{-Alkyl})_4^+$ -Salze.

[0042] Zusätzlich umfassen die Verbindungen dieser Erfindung Prodrugs von Verbindungen der Formel (I). Prodrugs umfassen jene Verbindungen, die nach einfacher chemischer Umwandlung so modifiziert werden, dass sie eine Verbindung der Formel (I) erzeugen. Einfache chemische Umwandlungen schließen Hydrolyse, Oxidation und Reduktion ein. Wenn ein Prodrug dieser Erfindung einem Patienten verabreicht wird, kann das Prodrug speziell in eine Verbindung der Formel (I) umgewandelt werden, wodurch die gewünschte pharmakologische Wirkung verliehen wird.

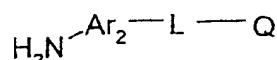
ALLGEMEINE SYNTHESEVERFAHREN

[0043] Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der nachstehenden Formel (I) kann gemäß dem folgenden allgemeinen Schema vorgenommen werden:

Schritt 1 beinhaltet die Umsetzung eines Aminoheterocyclus der Formel (II): $\text{Ar}_1\text{-NH}_2$ mit Phenylchlorformiat, um eine Carbamat-Verbindung der Formel (V) zu bilden:

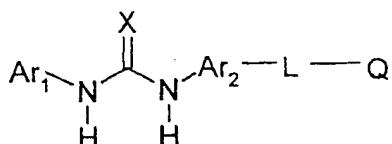


Schritt 2 besteht in der Umsetzung des Carbamats der Formel (V) aus Schritt 1 mit einem aromatischen Amin der Formel (IV):



(IV)

um eine Verbindung der Forme (I)



zu bilden, in der Ar_1 , Ar_2 , L , Q und X wie vorstehend definiert sind.

[0044] Spezieller können die Verbindungen der Erfindung durch die Verfahren A–P hergestellt werden, die nachstehend erläutert sind. Das Herstellungsverfahren variiert abhängig von der speziellen gewünschten Verbindung, und das gewählte geeignete Verfahren wird für den Fachmann offensichtlich sein.

[0045] Gewünschte Zwischenprodukt-Aminoheterocyclen (2) der Formel II können durch in der Technik bekannte und in der Literatur beschriebene Verfahren hergestellt werden. Das zur Erzeugung eines Aminoheterocyclus der Formel II verwendete Verfahren hängt von der Natur des gewünschten Heterocyclus ab. Einige allgemeine Verfahren sind in den nachstehenden Schemata veranschaulicht. Die Verbindungen $\text{OCN-Ar}_2\text{-L-Q}$ oder $\text{NH}_2\text{-Ar}_2\text{-L-Q}$ können im Handel erhältlich sein oder können durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Erläuternde Beispiele sind in dem nachstehenden Abschnitt Syntheseverfahren enthalten.

[0046] Die Beispiele, die folgen, sind erläuternd, und spezielle Reagenzien oder Bedingungen könnten, wie für einzelne Verbindungen benötigt, modifiziert werden, wie es dem Fachmann bekannt ist. In den nachstehenden Schemata verwendete Zwischenprodukte sind entweder im Handel erhältlich oder werden vom Fachmann leicht aus im Handel erhältlichen Materialien hergestellt.

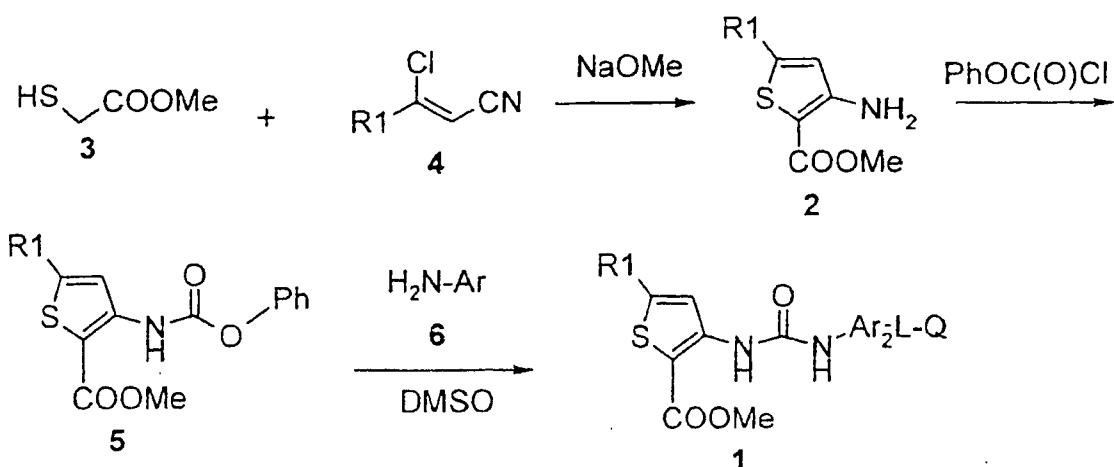
Syntheseverfahren

Herstellung von 1-[2-Carbomethoxy-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (1)

Verfahren A:

[0047] Methyl-5-alkyl-3-aminothiophen-3-carboxylate (2) können aus der Basenkatalysierten Kondensation von Methylthioglycolat (3) und 2-Alkyl-2-chloracrylnitril (4) hergestellt werden. Die bevorzugte Base ist Natriummethanolat. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Methanol, und die bevorzugten Reaktionstemperaturen liegen zwischen 50–90°C. Die Reinigung des Produkts kann durch Umkristallisation, Destillation oder Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Dieses 3-Aminothiophen (2) kann mit Phenylchlorformiat in Anwesenheit einer Base behandelt werden. Die bevorzugte Base ist Pyridin oder Triethylamin, und das bevorzugte Lösungsmittel ist THF. Das resultierende Thiophenphenylcarbamat (5) wird mit einem aromatischen Amin (6) in DMSO mit einer Base wie Triethylamin umgesetzt, was das Harnstoff-Produkt (1) ergibt, das durch Umkristallisation oder Kieselgelchromatographie gereinigt werden kann.

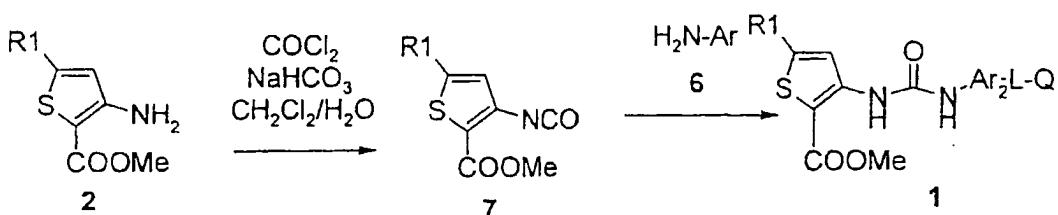
Verfahren A:



Verfahren B:

[0048] 3-Aminothiophen (2) wird in Methylenchlorid und wässrigem Natriumbicarbonat gelöst und auf 0°C abgekühlt. Phosgen wird dazugegeben, und das Thiophenisocyanat (7) wird von der wässrigen Schicht abgetrennt, getrocknet und mit einem aromatischen Amin (6) und einer Base wie Triethylamin in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF umgesetzt, was das Harnstoff-Produkt (1) ergibt.

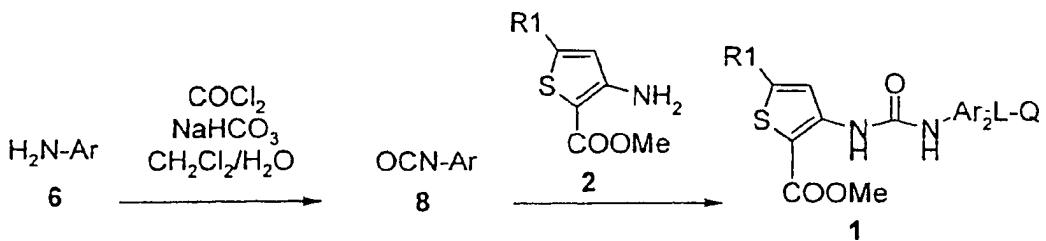
Verfahren B:



Verfahren C:

[0049] Das aromatische Amin (6) wird in Methylenchlorid und wässrigem Natriumbicarbonat gelöst und auf 0°C abgekühlt. Phosgen wird dazugegeben, und das aromatische Isocyanat (8) wird von der wässrigen Schicht abgetrennt, getrocknet und mit dem Thiophenamin (2) umgesetzt, was das Harnstoff-Produkt (1) ergibt.

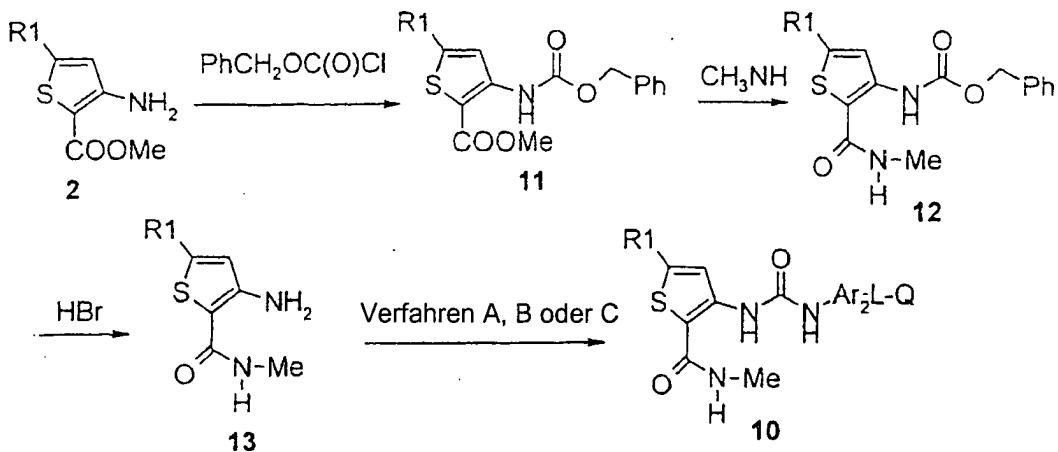
Verfahren C:



Herstellung von 1-[2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (10). Verfahren D:

[0050] 2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-aminothiophene 13) können aus Methyl-5-alkyl-3-aminothiophen-2-carboxylaten (2) durch Umsetzung der Aminogruppe mit Benzylchlorformiat in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol und einer Base wie Natriumcarbonat hergestellt werden. Das resultierende Methyl-3-(N-carbobenzyloxyamino)-5-alkylthiophen-2-carboxylat (11) kann mit Methylamin und NaCN in einem protischen Lösungsmittel wie Methanol in einem verschlossenen Gefäß bei erhöhten Temperaturen behandelt werden. Die bevorzugten Temperaturen liegen zwischen 50–90°C. Die Reinigung von 2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-(N-carbobenzyloxyamino)thiophen (12) kann mit Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Entfernung der Carbobenzyloxy-Gruppe kann mit HBr in Essigsäure bewerkstelligt werden, was das Amin (13) liefert. Die Harnstoff-Bildung mit diesem Amin kann durch die oben angeführten Verfahren A, B oder C bewerkstelligt werden, was 1-[2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (10) ergibt.

Verfahren D:

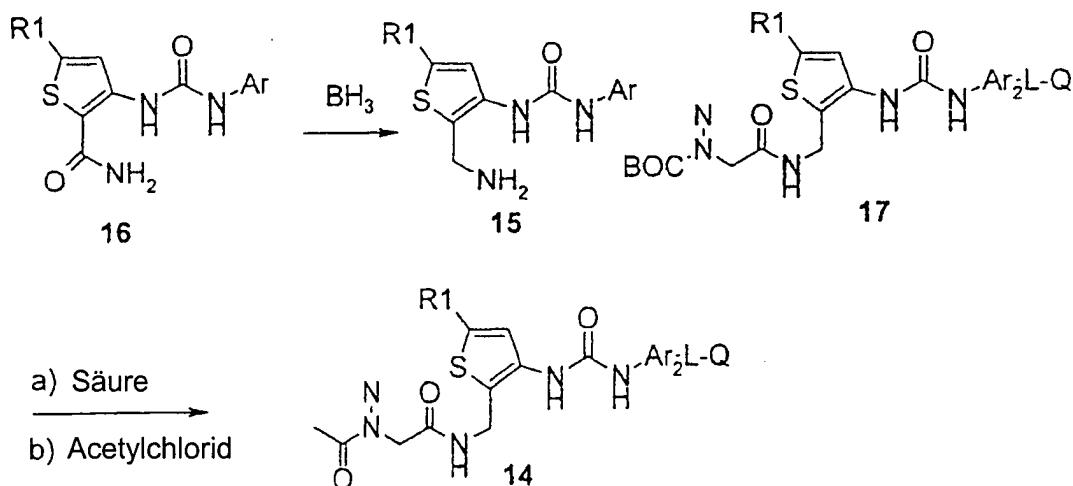


Herstellung von 1-[2-(N-Acetylaminomethyl)-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (14).

Verfahren E:

[0051] 1-[2-Aminomethyl)-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (15) kann durch Behandlung von 1-[2-Carbamoyl-5-alkyl-3-thienyl]-3-[aryl]harnstoff (16), der gemäß Verfahren D mittels Ersatz von Ethylamin durch Ammoniak hergestellt werden kann, mit einem Hydrid-Reduktionsmittel wie Boran in THF in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF bei erhöhten Temperaturen, wie zwischen 50–90°C, und Reinigung durch Kieselgelchromatographie hergestellt werden. Ein Amid (16) kann durch Kuppeln dieses Amins mit einem N-geschützten Glycin, wie N-Carbo-tert-butoxyglycin (17), mit Peptid-bildenden Standard-Reagenzien, wie Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzotriazol, in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF und Reinigen des Produkts mit Kieselgelchromatographie hergestellt werden. Die Bildung des N-Acetyl-Produkts (14) kann durch Behandeln von (16) mit Säure, was das Amin (17) liefert, und anschließende Umsetzung mit einem Acylierungs-Reagenz, wie Acetylchlorid oder Acetanhydrid, in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF und Reinigung durch Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden.

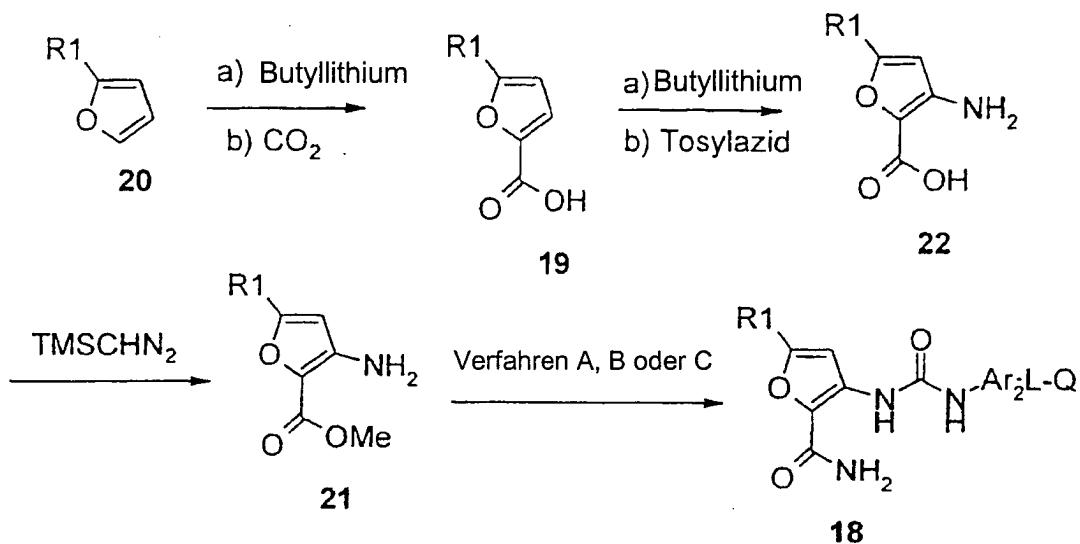
Verfahren E:



Herstellung von 1-[2-Carbomethoxy-5-alkyl-3-furyl]-3-[aryl]harnstoff (18). Verfahren F:

[0052] 5-Alkylfuran-2-carboxylat (19) kann durch Behandeln von 2-Alkylfuran (20) mit einer starken Base wie Butyllithium in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen von $-78\text{--}0^\circ\text{C}$ und Quenching mit Kohlendioxid hergestellt werden. Methyl-5-alkyl-3-aminofuran-2-carboxylat (21) kann durch Behandeln von 5-Alkylfuran-2-carboxylat (19) mit einer starken Base wie Butyllithium in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen von $-78\text{--}0^\circ\text{C}$ und Quenching mit Tosylazid hergestellt werden. Die Carbonsäure kann mit TMSCHN_2 in Methanol verestert werden, was Methyl-5-alkyl-3-aminofuran-2-carboxylat (22) ergibt. Die Harnstoff-Bildung mit diesem Amin kann durch das Verfahren A, B oder C, wie oben beschrieben, bewerkstelligt werden, um 1-[2-Carbomethoxy-5-alkyl-3-furyl]-3-[aryl]harnstoff (18) bereitzustellen.

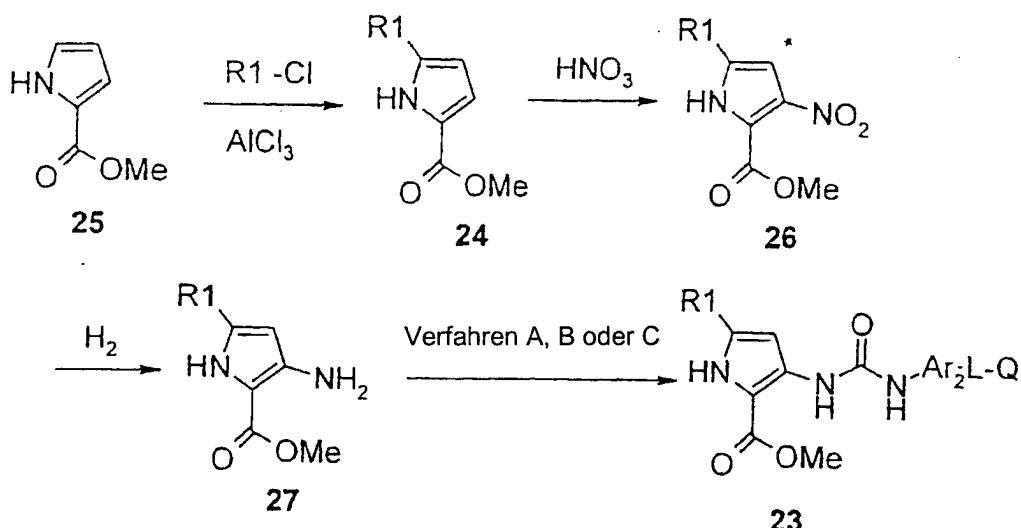
Verfahren F:



Herstellung von 1-[2-Carbomethoxy-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (23). Verfahren G:

[0053] Methyl-5-alkylpyrrol-2-carboxylat (24) kann durch Behandeln von Methylpyrrol-2-carboxylat (25) mit einer Lewis-Säure wie AlCl_3 in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dichlormethan und einem Chloralkan wie 2-Chlor-2-methylpropan hergestellt werden. Die Nitrierung dieses Produkts (24) kann mit rauchender Salpetersäure bewerkstelligt werden, was Methyl-5-alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (26) liefert, das nach Hydrierung mit einem Palladium-Katalysator in einem protischen Lösungsmittel wie Methanol und Reinigung mit Kieselgelchromatographie Methyl-5-alkyl-3-aminopyrrol-2-carboxylat (27) liefert würde. Die Harnstoffbildung mit diesem Amin durch das Verfahren A, B oder C, wie oben beschrieben, würde 1-[2-Carbomethoxy-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (23) liefern.

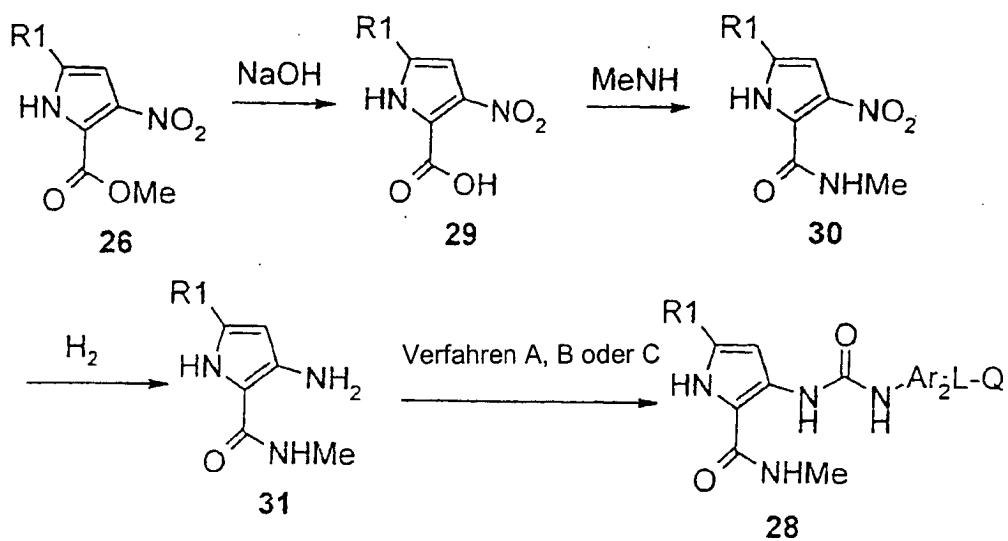
Verfahren G:



Herstellung von 1-[2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (28). Verfahren H:

[0054] 5-Alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (29) kann aus Methyl-5-alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (26), hergestellt wie oben, durch Behandeln mit Alkali wie Natriumhydroxid in Lösungsmittelmischungen wie THF, Methanol und Wasser bei Temperaturen zwischen 50–90°C hergestellt werden. Die Reinigung des Produkts kann durch Digerieren oder Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Überführung von 5-Alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (29) in 2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-nitropyrrol (30) kann durch Behandeln mit Methylamin und Amid-bildenden Reagenzien, wie EDCI, in aprotischen Lösungsmitteln wie THF und DMF bewerkstelligt werden. 2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-aminopyrrol (31) kann durch Reduktion der Nitrogruppe mittels Wasserstoff in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators in einem aprotischen Lösungsmittel wie Ethylacetat hergestellt werden. Die Harnstoff-Bildung mit diesem Amin (31) kann durch das Verfahren A, B oder C, wie oben beschrieben, bewerkstelligt werden, was 1-[2-Methylcarbamoyl-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (28) liefert.

Verfahren H:

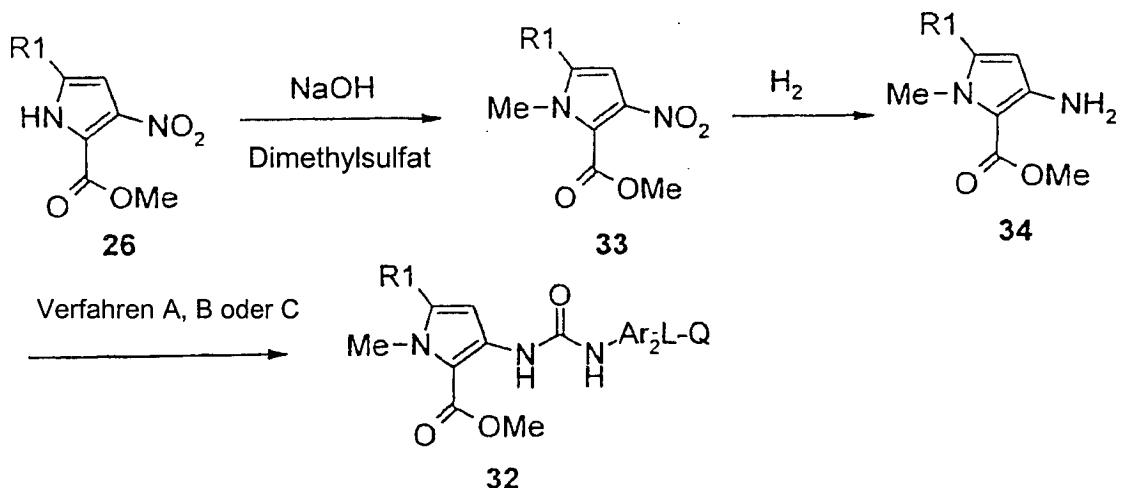


Herstellung von 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (32). Verfahren I:

[0055] Methyl-1-methyl-5-alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (33) kann durch Behandeln von Methyl-5-alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (26) mit Alkali wie NaOH in einer Mischung von einem aprotischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid und Wasser mit einem Phasentransfer-Katalysator, wie Benzyltributylammoniumbromid, und einem Methylierungsmittel, wie Dimethylsulfat, hergestellt werden. Die bevorzugte Temperatur liegt zwischen 0–25°C. Die Reinigung von Methyl-1-methyl-5-alkyl-3-nitropyrrol-2-carboxylat (33) kann durch Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Reduktion der Nitrogruppe kann mit Wasserstoff und einem Palladi-

um-Katalysator, wie Palladium auf Kohle, bewerkstelligt werden. Die Harnstoff-Bildung mit diesem Amin (34) kann durch das Verfahren A, B oder C, wie oben beschrieben, bewerkstelligt werden, was 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-alkyl-3-pyrrolyl]-3-[aryl]harnstoff (32) liefert.

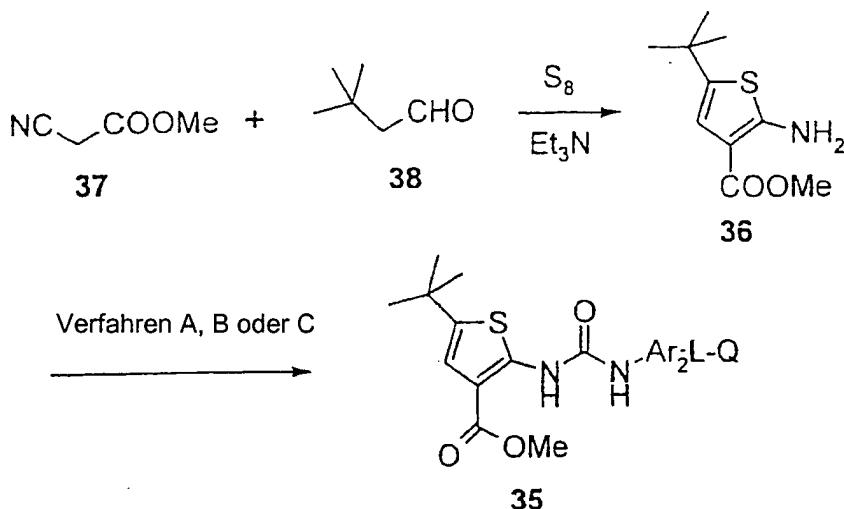
Verfahren I:



Herstellung von 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl-3-[aryl]harnstoff (35). Verfahren J:

[0056] 2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-aminothiophen (36) kann durch die Kondensation von Methylcyanoacetat (37), 3,3-Dimethylbutyraldehyd (38) und Schwefel in einem aprotischen Lösungsmittel wie DMF und einer Base wie Triethylamin hergestellt werden. Die Reinigung des Produkts kann mit Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Harnstoff-Bildung mit diesem Amin (36) kann bewerkstelligt werden, wie es in dem oben beschriebenen Verfahren A, B oder C beschrieben ist, was 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl-3-[aryl]harnstoff (35) liefert.

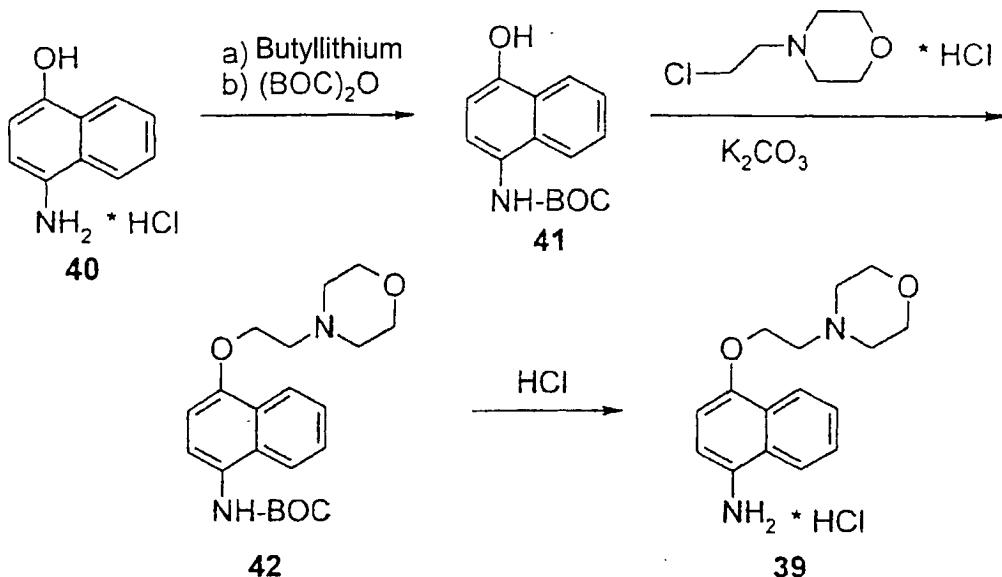
Verfahren J:

Herstellung von $\text{H}_2\text{N-Ar}_2\text{L-Q}$ (IV) = 1-Amino-4-(2-(morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (39). Verfahren K:

[0057] 4-Amino-1-naphthol-Hydrochlorid (40) kann mit einer Base wie n-Butyllithium in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF neutralisiert und mit Di-tert-butyldicarbonat ((BOC)₂O) bei Temperaturen zwischen -78–25°C umgesetzt werden. Das Produkt, 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-naphthol (41), kann mit 4-(2-Chlorethyl)morpholin-Hydrochlorid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Acetonitril mit einer Base wie pulverförmigem Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 60–80°C alkyliert werden. Die Reinigung des Produkts, 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-(morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (42), kann durch Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Entfernung der BOC-Schutzgruppe kann mit HCl in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dioxan bewerkstelligt werden, was 1-Amino-4-(2-(morpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (39) als

Hydrochloridsalz liefert.

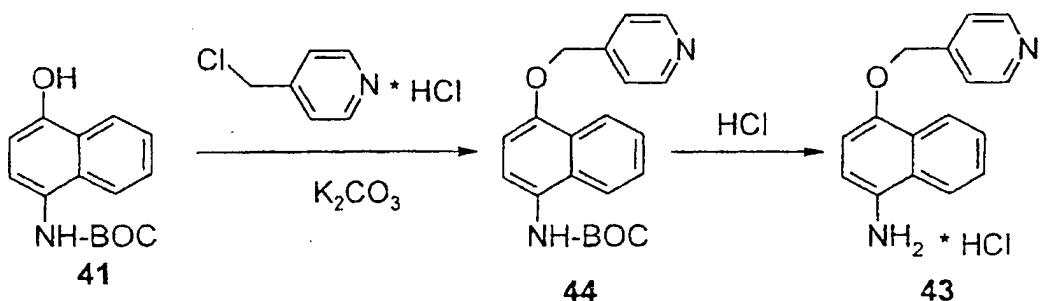
Verfahren K:



Herstellung von $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}_2-\text{L}-\text{Q}$ (IV) = 1-Amino-4-(pyridin-4-yl-methoxy)naphthalin (43). Verfahren L:

[0058] 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-naphthol (41) kann mit 4-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Acetonitril mit einer Base wie pulvverförmigem Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 60–80°C alkyliert werden. Die Reinigung des Produkts, 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(pyridin-4-yl-methyl)naphthalin (44), kann durch Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Entfernung der BOC-Schutzgruppe kann mit HCl in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dioxan bewerkstelligt werden, was 1-Amino-4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin (43) als Hydrochloridsalz bereitstellt.

Verfahren L:

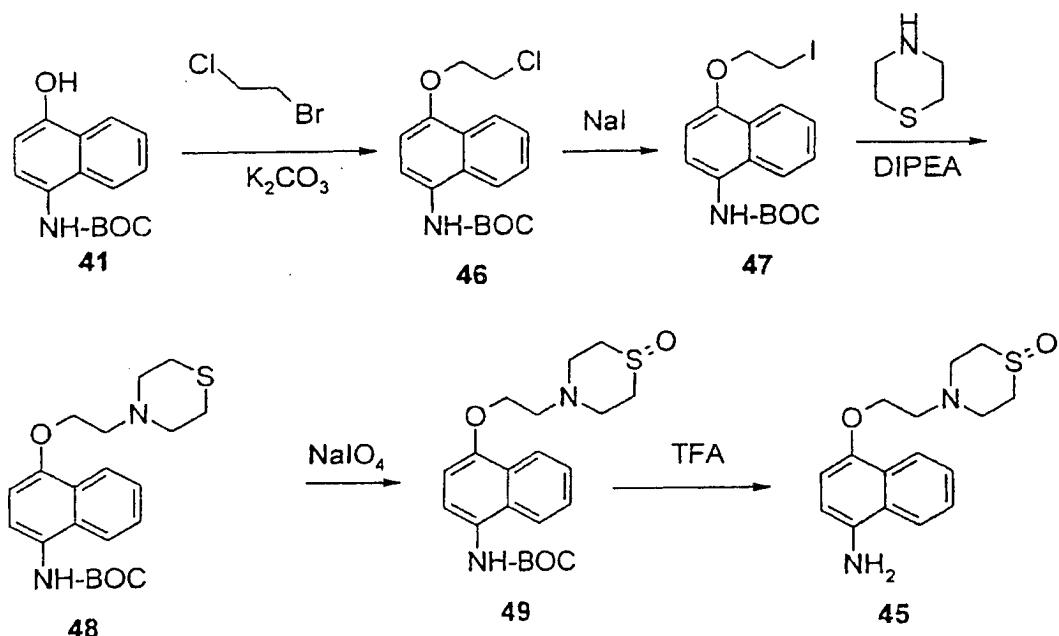


Herstellung von $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}_2-\text{L}-\text{Q}$ (IV) = 1-Amino-4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (45). Verfahren M:

[0059] 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-naphthol (41) kann mit 1-Brom-2-chlorethan in einem aprotischen Lösungsmittel wie Acetonitril mit einer Base wie pulvverförmigem Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 60–80°C alkyliert werden. Die Reinigung des Produkts, 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-chlorethoxy)naphthalin (46), kann durch Kieselgelchromatographie bewerkstelligt werden. Die Überführung von 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-chlorethoxy)naphthalin (46) in 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-iodethoxy)naphthalin (47) kann mit NaI in einem aprotischen Lösungsmittel wie Aceton bei erhöhten Temperaturen bewerkstelligt werden. Die Behandlung von (47) mit Thiomorpholin in einem aprotischen Lösungsmittel wie DMF und mit einer Base wie Diisopropylethylamin (DIPEA) bei Raumtemperatur kann 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-(thiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (48) bereitstellen. Die Oxidation des Thiomorpholins, um 4-tert-Butyloxycarbonylamino-1-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (49) zu liefern, kann mit Natriumperiodat in einem protischen Lösungsmittel wie Ethanol bei Temperaturen zwischen 0–25°C bewerkstelligt werden. Die Reinigung des Produkts kann mit Kieselgelchromatographie durchgeführt werden. Die Entfernung der BOC-Schutzgruppe von (49) kann mit Trifluoressigsäure in einem aprotischen Lösungsmittel wie Methyle-

chlorid durchgeführt werden, was 1-Amino-4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin (45) liefert.

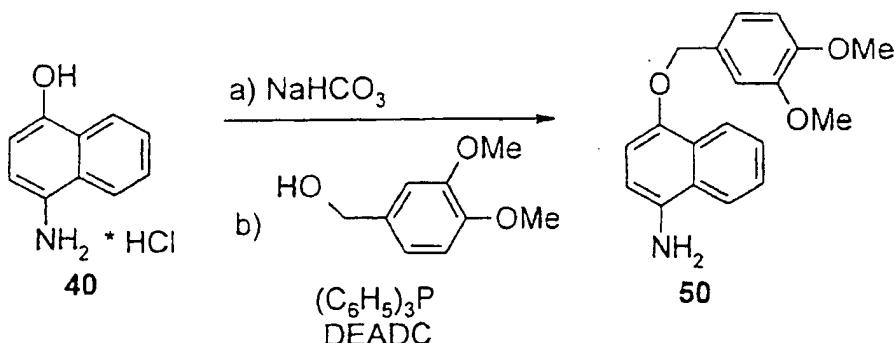
Verfahren M:



Herstellung von H_2N-Ar_2-L-Q (IV) = 1-Amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)methoxy)naphthalin (50). Verfahren N:

[0060] 4-Amino-1-naphthol-Hydrochlorid (40) kann mit einer Base wie wässrigem Natriumbicarbonat in einem aprotischen Lösungsmittel wie Ethylacetat neutralisiert und mit 3,4-Dimethoxybenzylalkohol, Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEADC) in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen 0–25°C umgesetzt werden. Die Reinigung von 1-Amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)methoxy)naphthalin (50) kann mittels Kieselgelchromatographie durchgeführt werden.

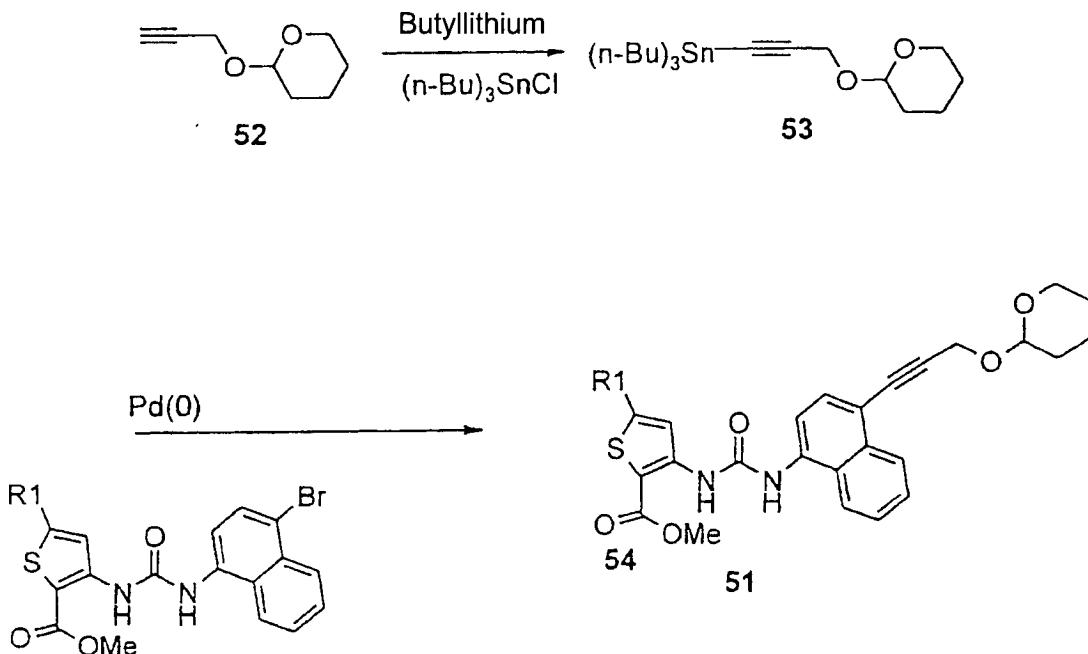
Verfahren N:



Herstellung von (1), worin Ar_2-L-Q = 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)propin-1-yl)naphthal-1-in (51). Verfahren O:

[0061] Tetrahydro-2-(2-propinyloxy)-2H-pyran (52) kann mit einer starken Base wie n-Butyllithium in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen –78–25°C behandelt und mit Tributylzinnchlorid quenched werden, was das Tributylzinn-Derivat (53) liefert. Die Kupplung von (53) und Bromnaphthalinharnstoff (54), unter Verwendung von 1-Amino-4-bromnaphthalin als IV hergestellt, wie in Verfahren A, B oder C beschrieben, in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol in Anwesenheit von BHT und einem Palladium(0)-Katalysator wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bei Temperaturen zwischen 100–110°C würde nach Reinigung durch Kieselgelchromatographie das Produkt (51) liefern.

Verfahren O:



VERFAHREN DER THERAPEUTISCHEN VERWENDUNG

[0062] Die Verbindungen der Erfindung blockieren wirksam die Produktion von inflammatorischen Cytokinen aus Zellen. Die Inhibition der Cytokin-Produktion ist ein attraktives Mittel zur Verhütung und Behandlung einer Vielfalt von Krankheiten, die mit einer übermäßigen Cytokin-Produktion verbunden sind, z.B. von Krankheiten und pathologischen Zuständen, die eine Entzündung beinhalten. So sind die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung derartiger Zustände nützlich. Diese umfassen chronische entzündliche Krankheiten, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Osteoarthritis, Multipler Sklerose, Guillain-Barre-Syndroms, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Krankheit, systemischen Lupus erythematoses und Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Die Verbindungen der Erfindung können auch verwendet werden, um andere Krankheiten zu behandeln, die mit der Aktivität von erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Cytokine verbunden sind, wie Reaktionen auf verschiedene infektiöse Agenzien, und eine Anzahl von Autoimmun-Krankheiten, wie rheumatoide Arthritis, toxisches Schocksyndrom, Diabetes und entzündliche Darmerkrankung, die mit den oben angeführten nicht verwandt sind, sind im Hintergrund der Erfindung erörtert.

[0063] Zusätzlich erwartet man, da die Verbindungen der Erfindung Inhibitoren der Cytokin-Produktion sind, dass sie die induzierbare Cyclooxygenase (COX-2)-Expression blockieren. Es wurde gezeigt, dass die COX-2-Expression durch Cytokine erhöht wird, und man nimmt an, dass es die Isoform von Cyclooxygenase ist, die für Entzündungen verantwortlich ist (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1992, 89, 4888.) Demgemäß würde man erwarten, dass die vorliegenden neuen Verbindungen eine Wirksamkeit gegen jene Krankheiten zeigen, die derzeit mit COX-Inhibitoren, wie den üblichen NSARs, behandelt werden. Diese Krankheiten umfassen akute und chronische Schmerzen sowie Entzündungssymptome und kardiovaskuläre Krankheit.

[0064] Wie im Hintergrund der Erfindung erörtert, spielt IL-8 eine Rolle beim Einstrom von Neutrophilen an Orte einer Entzündung oder Verletzung. Deshalb können in einem noch weiteren Aspekt der Erfindung die Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die hauptsächlich von Neutrophilen vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Schocklunge (ARDS), multipler Organverletzung nach einem Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen Krankheiten des zentralen Nervensystems, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion verbundenen Syndromen und nekrotisierender Enterocolitis.

[0065] Für die therapeutische Verwendung können die Verbindungen der Erfindung in irgendeiner herkömmlichen Dosierungsform auf irgendeine herkömmliche Weise verabreicht werden. Die Verabreichungswege umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, intravenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, durch Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder durch Inhalation. Die bevorzugten Verabreichungsweisen sind

oral und intravenös.

[0066] Die Verbindungen dieser Erfindung können allein oder in Kombination mit Hilfsstoffen verabreicht werden, die die Stabilität der Inhibitoren erhöhen, die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche sie enthalten, in gewissen Ausführungsformen erleichtern, für eine erhöhte Auflösung oder Dispergierung sorgen, die Inhibierungsaktivität erhöhen, eine Zusatztherapie und dergleichen, einschließlich anderer aktiver Bestandteile, bereitstellen. Vorteilhaft verwenden derartige Kombinationstherapien niedrigere Dosen der herkömmlichen Therapeutika, was so eine mögliche Toxizität und ungünstige Nebenwirkungen vermeidet, auf die man trifft, wenn diese Mittel als Monotherapien verwendet werden. Die Verbindungen der Erfindung können physikalisch mit den herkömmlichen Therapeutika oder anderen Hilfsstoffen in einer einzigen pharmazeutischen Zusammensetzung vereinigt werden. Vorteilhaft können die Verbindungen dann zusammen in einer einzigen Dosierungsform verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen derartige Kombinationen von Verbindungen, die mindestens etwa 5%, aber bevorzugter mindestens etwa 20% einer Verbindung der Formel (I) (Gew./Gew.) oder einer Kombination derselben enthalten. Der optimale Prozentsatz (Gew./Gew.) einer Verbindung der Formel (I) kann variieren und liegt innerhalb des Vermögens des Fachmanns. Alternativ können die Verbindungen getrennt (entweder nacheinander oder parallel) verabreicht werden. Eine getrennte Verabreichung ermöglicht eine größere Flexibilität des Dosierungsschemas.

[0067] Wie oben erwähnt, umfassen Dosierungsformen der Verbindungen dieser Erfindung dem gewöhnlichen Fachmann bekannte pharmazeutisch verträgliche Träger und Hilfsstoffe. Diese Träger und Hilfsstoffe umfassen zum Beispiel Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serum-Proteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyte und Substanzen auf Cellulose-Basis. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tablette, Kapsel, Caplet, Flüssigkeit, Lösung, Suspension, Emulsion, Pastille, Sirup, rekonstituierbares Pulver, Granulat, Suppositorium und transdermales Pflaster. Verfahren zur Herstellung derartiger Dosierungsformen sind bekannt (siehe z.B. H. C. Ansel und N. G. Popovish, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. Aufl., Lea and Febiger (1990)). Die Dosierungs niveaus und -erfordernisse sind in der Technik wohlbekannt und können vom gewöhnlichen Fachmann aus für einen speziellen Patienten geeigneten, verfügbaren Verfahren und Techniken ausgewählt werden. In einigen Ausführungsformen liegt der Dosierungsbereich bei etwa 10–1000 mg/Dosis für einen Patienten mit 70 kg. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichend sein kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag verabreicht werden. Bei oralen Dosen können bis zu 2000 mg/Tag erforderlich sein. Wie der Fachmann anerkennt, können abhängig von speziellen Faktoren niedrigere oder höhere Dosen erforderlich sein. Beispielsweise hängen spezielle Dosierungs- und Behandlungs-Schemata von Faktoren wie dem allgemeinen Gesundheitsprofil des Patienten, der Schwere und dem Verlauf der Krankheit des Patienten oder der Disposition dafür und der Beurteilung des behandelnden Arztes ab.

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

Inhibierung der TNF-Produktion in THP-Zellen

[0068] Die Inhibierung der Cytokin-Produktion kann durch Messen der Inhibierung von TNF α in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen beobachtet werden. Alle Zellen und Reagenzien werden in RPMI 1640 mit Phenolrot und L-Glutamin verdünnt, das mit zusätzlichem L-Glutamin (insgesamt: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (jeweils 50 Einheiten/ml) und fetalem Rinderserum (FBS, 3%) (GIBCO, alles Endkonz.) angereichert ist. Der Assay wird unter sterilen Bedingungen durchgeführt; nur die Testverbindungs-Herstellung ist nicht steril. Anfängliche Vorratslösungen werden in DMSO hergestellt, gefolgt durch Verdünnung mit RPMI 1640 mit 2-mal höherer als der gewünschten End-Assay-Konzentration. Konfluente THP.1-Zellen (2×10^6 Zellen/ml, Endkonz.; American Type Culture Company, Rockville, MD) werden zu Polypropylen-Rundboden-Kulturplatten mit 96 Vertiefungen (Costar 3790; steril) gegeben, die 125 μ l Testverbindung (2-fach konzentriert) oder DMSO-Vehikel (Kontrollen, Blindproben) enthalten. Die End-DMSO-Konzentration sollte 0,2% nicht überschreiten. Man lässt die Zellenmischung 30 min, 37°C, 5% CO₂, vor der Stimulierung mit Lipopolysaccharid (LPS; 1 μ g/ml Endkonz.; Sigma L-2630, aus *E. coli* Serotyp 0111.B4; aufbewahrt als 1 mg/ml-Vorrat in Endotoxin-durchmusterstem destilliertem H₂O bei -80°C) vorinkubieren. Blindproben (nicht stimuliert) erhalten H₂O-Vehikel; das End-Inkubationsvolumen beträgt 250 μ l. Die Inkubation über Nacht (18–24 h) verläuft, wie oben beschrieben. Der Assay ist durch 5-minütiges Zentrifugieren der Platten, Raumtemperatur, 1600 U/min (400 \times g) zu beenden; die Überstände werden dann in saubere Platten mit 96 Vertiefungen überführt und bei -80°C aufbewahrt, bis sie mittels eines im Handel erhältlichen ELISA-Kits (Biosource Nr. KHC3015, Camarillo, CA) bezüglich Human-TNF α analysiert werden. Die Daten werden unter Verwendung des SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC) durch nicht-lineare Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Antworts-Kurve zu generieren. Der berechnete IC₅₀-Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine 50%-ige Abnahme der

maximalen TNF α -Produktion verursacht.

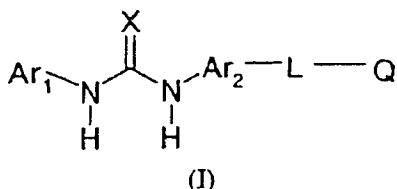
[0069] Bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung weisen eine Aktivität auf, bei der in diesem Assay $IC_{50} < 10 \mu M$.

Inhibierung anderer Cytokine

[0070] Mittels ähnlicher Verfahren unter Verwendung von peripheren Monozyten-Blutzellen, geeigneten Stimuli und im Handel erhältlichen ELISA-Kits für ein spezielles Cytokin kann die Inhibierung von IL-1 β , GM-CSF, IL-6 und IL-8 durch bevorzugte Verbindungen demonstriert werden.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



in der:

Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;

und worin Ar_1 mit einem oder mehreren R_1 , R_2 oder R_3 substituiert sein kann;

Ar_2 für

Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl oder Indenyl steht, wobei jedes gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen R_{10} substituiert ist;

L eine gesättigte oder ungesättigte verzweigte oder unverzweigte C_{1-10} -Kohlenstoffkette ist; wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; wobei L gegebenenfalls unabhängig mit 0–2 Oxogruppen oder einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann;

Q ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) Phenyl, Naphthyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Imidazol, Benzimidazol, Furan, Thiophen, Pyran, Naphthyridin, Oxazo[4,5-b]pyridin und Imidazo[4,5-b]pyridin, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino, C_{1-6} -Alkyl-S(O)_m und Phenylamino, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Alkoxy;

b) Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Piperidin, Piperidinon, Tetrahydropyrimidon, Cyclohexanon, Cyclohexanol, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{1-3} -alkyl, Phenylamino- C_{1-3} -alkyl und C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl;

R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) verzweigtem oder unverzweigtem C_{3-10} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppen substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder Heterocycl, das aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-8} -Cycloalkenyl, Hydroxy, Cyano, C_{1-3} -Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ und Di-(C_{1-3})-alkylaminocarbonyl;

b) C_{3-7} -Cycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein können und die gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, oder einem Analogon einer derartigen Cycloalkylgruppe, in dem eine bis drei Ring-Methylengruppen durch Gruppen ersetzt sind, die unabhängig aus O, S, CHOH , $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ und NH ausgewählt sind;

c) verzweigtem C_{3-10} -Alkenyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und das gegebenenfalls mit einer bis drei verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppen substituiert sein kann, wobei jede derartige Heterocyclgruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl und jede derartige Phenyl-, Naphthyl- oder Heterocyclgruppe mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, Hydroxy, Cyano, C_{1-3} -Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Mono- oder Di- (C_{1-3}) -alkylaminocarbonyl ausgewählt sind;

d) C_{5-7} -Cycloalkenyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine derartige Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann;

e) Cyano; und

f) Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;

R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

Wasserstoff, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4} -Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl und Phenylsulfonyl;

R_3 für:

Halogen, $-COOR_4$, $-CN$, $-CONR_5R_6$ oder $-CH_2NHR_7$ steht;

R_4 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist;

R_5 Wasserstoff ist;

R_6 Methyl ist;

R_7 Wasserstoff, Methyl oder $-C(O)R_8$ ist;

R_8 Wasserstoff oder Methyl ist, das gegebenenfalls mit $N(R_9)_2$ oder $COOR_9$ substituiert ist;

R_9 für C_{1-6} -Alkyl steht;

R_{10} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

einem verzweigten oder unverzweigten C_{1-6} -Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Acetyl, Aroyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4} -Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Halogen, Methoxycarbonyl und Phenylsulfonyl;

m für 0, 1 oder 2 steht;

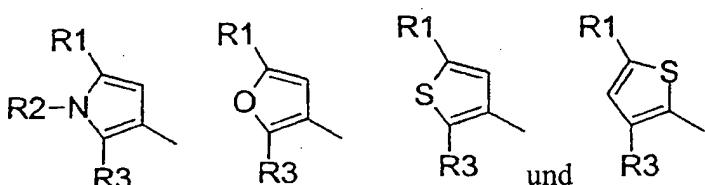
r für 0, 1 oder 2 steht;

t für 0, 1 oder 2 steht;

X für O oder S steht und

pharmazeutisch verträgliche Derivate derselben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in der Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, in der Ar_2 Naphthyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, in der

Ar_2 für 1-Naphthyl steht;

L eine gesättigte oder ungesättigte verzweigte oder unverzweigte C_{1-6} -Kohlenstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; worin L gegebenenfalls unabhängig mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann;

R_1 verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4} -Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclohexyl ist, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und das gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann; und

R_3 für $-COOR_4$, $-CN$, $-CONR_5R_6$ oder $-CH_2NHR_7$ steht.

5. Verbindung nach Anspruch 4, in der L eine gesättigte C_{1-5} -Kohlenstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; wobei die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkyl sub-

stituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann; und X für O steht.

6. Verbindung nach Anspruch 5, in der L Propoxy, Ethoxy oder Methoxy ist, die jeweils gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1–4}-Alkyl substituiert sind, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann.

7. Verbindung nach Anspruch 6, in der L Ethoxy ist, das gegebenenfalls mit einer Oxogruppe und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1–4}-Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann.

8. Verbindung nach Anspruch 5, in der L Methyl oder Propyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1–4}-Alkyl substituiert sind, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann.

9. Verbindung nach Anspruch 5, in der L für C_{3–5}-Acetylen steht, das gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1–4}-Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann.

10. Verbindung nach Anspruch 5, in der L Methylamino ist, das gegebenenfalls mit einer Oxogruppe und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1–4}-Alkyl substituiert ist, das mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein kann.

11. Verbindung nach Anspruch 4, in der Ar₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 5-tert-Butyl-3-thienyl und 5-tert-Butyl-3-pyrrolyl, die jeweils gegebenenfalls mit R₁ oder R₃ substituiert sind, wie vorstehend in Anspruch 4 definiert.

12. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(2-dimethylaminomethylmorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[3-Carbomethoxy-5-tert-butyl-2-thienyl]-3-[4-(2-(tetrahydropyran-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-thienyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxothiomorpholin-4-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;

1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[1-Methyl-2-carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(1-oxotetrahydrothiophen-3-yl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Carbomethoxy-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 1-[2-Methylcarbamoyl-5-tert-butyl-3-pyrrolyl]-3-[4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff;
 und pharmazeutisch verträglichen Derivaten derselben.

13. Verbindung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche als Medikament.

14. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündungskrankheit.

15. Verwendung nach Anspruch 14, bei der die Entzündungskrankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Osteoarthritis, Multipler Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Transplantat-Wirt-Krankheit, systemischem Lupus erythematos und Diabetes.

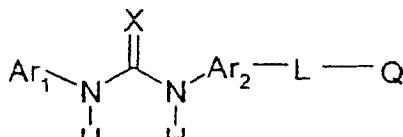
16. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Autoimmunkrankheit.

17. Verwendung nach Anspruch 16, in der die Autoimmunkrankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus rheumatoider Arthritis, toxischem Schocksyndrom, Diabetes und entzündlichen Darmkrankheiten.

18. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Krankheit, die direkt oder indirekt durch Cytokine vermittelt wird, wobei die Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Osteoporose, Alzheimer-Krankheit, akuten und chronischen Schmerzen.

19. Verwendung einer Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13 für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von einer Neutrophilvermittelten Krankheit, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Schlaganfall, Myokardinfarkt, Wärmeverletzung, Schocklunge (ARDS), multipler Organverletzung nach einem Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyten-Transfusion verbundenen Syndromen und nekrotisierender Enterokolitis.

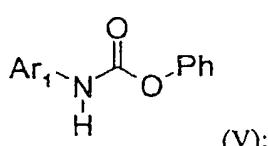
20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13



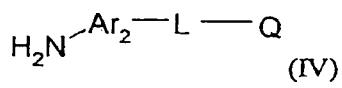
(I)

in der Ar_1 , Ar_2 , L und Q wie in Anspruch 1 definiert sind und X für O steht;
 umfassend:

(a) Umsetzen eines Aminoheterocyclus der Formel (II): $\text{Ar}_1\text{-NH}_2$ mit Phenylchlorformiat in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten Base, um eine Carbamat-Verbindung der Formel (V) zu bilden:



(b) Umsetzen des Carbamats der Formel (V) aus Schritt (a) mit einem Arylamin der Formel (IV) in einem geeigneten polaren Lösungsmittel in Anwesenheit einer geeigneten Base:



um eine Verbindung der Formel (I) zu bilden.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge der Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 13.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen