



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 19 066 T2 2009.02.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 480 973 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 19 066.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US03/07268

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 711 498.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2003/072569

(86) PCT-Anmeldetag: 19.02.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 04.09.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.12.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 13.02.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.02.2009

(51) Int Cl.⁸: C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 419/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

359809 P 25.02.2002 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

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

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

CIRILLO, Pier F. Boehringer I, Ridgefield, CT
06877-0368, US; REGAN, John R., Ridgefield, CT
06877-0368, US; HAMMACH, Abdelhakim
Boehringer I, Ridgefield, CT 06877-0368, US

(54) Bezeichnung: 1,4-DISUBSTITUIERTE BENZOKONDENSIERTE CYCLOALKYL-HARNSTOFFVERBINDUNGEN
ZUR BEHANDLUNG VON ZYTOKINVERMITTELten ERKRANKUNGEN

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**ANMELDEDATEN**

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der US-Provisional-Anmeldung Nr. 60/359 809, eingereicht am 25.02.2002.

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0002] Diese Erfindung bezieht sich auf 1,4-disubstituierte Benzo-kondensierte Harnstoffverbindungen gemäß Anspruch 1. Die Verbindungen der Erfindung inhibieren die Produktion von Cytokinen, die in inflammatorische Prozesse involviert sind und sind zur Behandlung von Erkrankungen und pathologischen Zuständen im Zusammenhang mit Inflammation bzw. Entzündungen, wie chronische inflammatorische Erkrankungen, verwendbar. Diese Erfindung bezieht sich ebenfalls auf Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und auf pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend diese Verbindungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] In den PCT Veröffentlichungen WO 00/55139 und WO 00/43384 sind aromatische heterocyclische Verbindungen beschrieben, die bei der Behandlung von bestimmten Cytokin-vermittelten Erkrankungen verwendbar sind. Tumornekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) sind wichtige biologische Einheiten, auf die als proinflammatorische Cytokine gesammelt Bezug genommen wird. Diese vermitteln zusammen mit mehreren anderen verwandten Molekülen die inflammatorische Reaktion, die mit der immunologischen Erkennung von infektiösen Mitteln im Zusammenhang steht. Die inflammatorische Reaktion spielt eine wichtige Rolle bei der Begrenzung und Kontrolle pathogener Infektionen.

[0004] Erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Cytokinen werden ebenfalls mit einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht, wie toxisches Schocksyndrom, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Diabetes und inflammatorische Darmerkrankung (Dinarello, C. A. et al., 1984, Rev. Infect. Disease 6:51). Bei diesen Erkrankungen verschlimmert oder verursacht der chronische Anstieg der Entzündung viel der beobachteten Pathophysiologie. Beispielsweise dringen inflammatorische Zellen in rheumatoide synoviales Gewebe ein, was in der Zerstörung von Knorpel und Knochen resultiert (Koch, A. E. et al., 1995, J. Invest. Med. 43: 28–38). Studien schlagen vor, dass durch Cytokine vermittelte inflammatorische Änderungen in der Endothelialzell-Pathogenese, einschließlich Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), einbezogen sein können (Tashiro, H. et al., März 2001, Coron Artery Dis 12(2): 107–13). Ein wichtiger und akzeptierter therapeutischer Ansatz für einen potentiellen Arzneimittel-Eingriff für diese Erkrankungen ist die Reduktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF (ebenfalls bezeichnet in dessen sekretierter zellfreier Form als TNF α) und IL-1 β . Eine Anzahl von anti-Cytokin-Therapien befindet sich gegenwärtig im klinischen Versuch. Die Wirksamkeit wurde bei einer Anzahl von Autoimmunerkrankungen mit einem monoklonalen Antikörper, gerichtet gegen TNF α , gezeigt (Health, P. "CDP571: An Engineered Human IgG4 Anti-TNF α Antibody", IBC Meeting an Cytokine Antagonists, Philadelphia, PA, April 24–5, 1997). Diese umfassen die Behandlung von rheumatoide Arthritis, Crohnscher Erkrankung und Colitis ulcerosa (Rankin, E. C. C. et al., 1997, British J. Rheum. 35: 334–342, und Stack, W. A. et al., 1997, Lancet 349: 521–524). Vom monoklonalen Antikörper wird angenommen, dass er durch Binden sowohl an lösliches TNF α als auch an Membran-gebundenes TNF funktioniert.

[0005] Ein löslicher TNF α -Rezeptor wurde aufgebaut, der mit TNF α wechselwirkt. Der Ansatz ist ähnlich zum oben beschriebenen für die monoklonalen Antikörper, die gegen TNF α gerichtet sind; beide Mittel binden an lösliches TNF α , und reduzieren somit dessen Konzentration. Eine Version dieses Konstrukts, bezeichnet als Enbrel (Immunex, Seattle, WA), zeigte jüngst Wirksamkeit in der klinischen Versuchsphase III zur Behandlung rheumatoide Arthritis (Brower et al., 1997, Nature Biotechnology 15: 1240). Eine andere Version des TNF α -Rezeptors Ro 45-2081 (Hoffman-LaRoche Inc., Nutley, NJ) hat Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen von allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenverletzung gezeigt. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, konstruiert aus dem löslichen 55 kDa-Human-TNF-Rezeptor, fusioniert mit der hängenden Region des schwerkettigen IgG1-Gens und exprimiert in eukaryotischen Zellen (Renzetti et al., 1997, Inflamm. Res. 46: S143).

[0006] IL-1 wurde als immunologisches Effektor-Molekül in einer großen Anzahl von Erkrankungsverfahren einbezogen. Der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) wurde in klinischen Versuchen am Menschen untersucht. Die Wirksamkeit wurde für die Behandlung von rheumatoide Arthritis (Antril, Amgen) gezeigt. In einer klini-

ischen Versuchsphase III am Menschen reduzierte IL-1ra die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, Nutrition 11, 492). Osteoarthritis ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, charakterisiert durch die Zerstörung des artikulären Knorpels. IL-1 wird in der Synovial-Flüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken festgestellt. Von Antagonisten von IL-1 wurde gezeigt, dass sie den Abbau von Knorpelmatrix-Komponenten in einer Vielzahl von Experimentalmodellen von Arthritis herabsetzen (Chevalier, 1997, Biomed Pharmacother. 51, 58). Stickstoffoxid (NO) ist ein Vermittler von kardiovaskulärer Homeostase, Neurotransmission und Immunfunktion; jüngst wurde gezeigt, dass es wichtige Effekte bei der Modulation der Knochenremodulierung aufweist. Cytokine, wie IL-1 und TNF, sind potente Stimulatoren der NO-Erzeugung. NO ist ein wichtiges regulatorisches Molekül im Knochen mit Wirkungen auf Zellen der Osteoblast- und Osteoklast-Linie (Evans et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Die Förderung der β -Zellzerstörung, die zur Insulin-abhängigen Diabetes mellitus führt, zeigt Abhängigkeit von IL-1. Ein Teil dieser Schädigung kann durch andere Effektoren, wie Prostaglandine und Thromboxane, vermittelt werden. IL-1 kann dieses Verfahren durch Kontrolle des Niveaus sowohl von Cyclooxygenase II als auch induzierbarer Stickstoff-oxid-Synthetase-Expression beeinflussen (McDaniel et al., 1996, Proc Soc Exp Biol Med. 211, 24).

[0007] Von Inhibitoren der Cytokin-Produktion wird erwartet, dass sie die induzierbare Cyclooxygenase-(COX-2)-Expression blockieren. Von der COX-2-Expression wurde gezeigt, dass sie durch Cytokine erhöht wird, und es wird angenommen, dass die Isoform von Cyclooxygenase für die Entzündung verantwortlich ist (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1992, 89, 4888). Demgemäß würde von Inhibitoren von Cytokinen, wie IL-1, erwartet werden, dass diese Wirksamkeit gegenüber diesen Störungen zeigen, die gegenwärtig mit COX-Inhibitoren, wie den bekannten NSAIDs, behandelt werden. Diese Störungen umfassen akuten und chronischen Schmerz, genauso wie Symptome der Entzündung und kardiovaskuläre Erkrankung.

[0008] Ein Anstieg mehrerer Cytokine während der aktiven inflammatorischen Darmerkrankung (inflammatory bowel disease) (IBD) wurde gezeigt. Ein mukosales Ungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra liegt bei Patienten mit IBD vor. Ungenügende Erzeugung von endogenem IL-1ra kann zur Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli et al., 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, 49). Die Alzheimer-Erkrankung ist durch die Gelegenheit von β -Amyloid-Protein-Abscheidungen, neurofibrillären Tangles und cholinergen Dysfunktion durch die ganze Hippokampusregion gekennzeichnet. Der strukturelle und metabolische Schaden, der bei der Alzheimer-Erkrankung gefunden wird, geht möglicherweise auf eine fortwährende Erhöhung von IL-1 zurück (Holden et al., 1995, Med Hypotheses, 45, 559). Eine Rolle in der Pathogenese des Human-Immunschwäche-Virus (HIV) wurde für IL-1 identifiziert. Von IL-1ra wurde eine klare Beziehung zu akuten inflammatorischen Ereignissen, genauso wie zu verschiedenen Erkrankungsstufen in der Pathophysiologie der HIV-Infektion gezeigt (Kreuzer et al., 1997, Clin Exp Immunol. 109, 54). IL-1 und TNF sind beide in peritonale Erkrankungen involviert. Der destruktive Prozess, der mit der peritonalen Erkrankung in Zusammenhang steht, dürfte auf einer Disregulation sowohl von IL-1 als auch TNF begründet sein (Howells, 1995, Oral Dis. 1, 266).

[0009] Proinflammatorische Cytokine, wie TNF α und IL-1 β , sind ebenfalls wichtige Mediatoren von septischem Schock und assoziierter kardiopulmonaler Dysfunktion, akutem respiratorischen Schmerz-Syndrom (ARDS – acute respiratory distress syndrome) und multiplem Organversagen. In einer Krankenhausstudie von Patienten mit Sepsis wurde eine Korrelation zwischen TNF α - und IL-6-Niveaus und septischen Komplikationen gefunden (Terregino et al., 2000, Ann. Emerg. Med., 35, 26). TNF α wurde ebenfalls bei Kachexie und Muskeldegradation in Verbindung mit HIV-Infektion impliziert (Landvera et al., 1988, Amer. J. Med., 85, 289). Obesität ist mit einem Anstieg der Häufigkeit von Infektionen, Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung verbunden. Abnormitäten bei der TNF α -Expression wurden für jeden der obigen Zustände festgestellt (Loffreda et al., 1998, FASER J. 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte Niveaus von TNF α bei anderen Essstörungen, wie Anorexie und Bulimie nervosa involviert sind. Pathophysiologische Parallelen werden zwischen Anorexie nervosa und Tumorkachexie gezogen (Holden et al., 1996, Med Hypotheses 47, 423). Von einem Inhibitor der TNF α -Produktion, HU-211, wurde gezeigt, dass er das Ergebnis einer geschlossenen Verletzung am Gehirn in einem Experimentalmodell verbessert (Shohami et al., 1997, J Neuroimmunol. 72, 169). Von Arteriosklerose ist bekannt, dass sie eine inflammatorische Komponente aufweist, und von Cytokinen, wie IL-1 und TNF wurde vorgeschlagen, dass sie die Erkrankung unterstützen. In einem Tiermodell wurde von einem IL-1-Rezeptor-Antagonist gezeigt, dass er die Fettstreifenbildung inhibiert (Elhage et al., 1998, Circulation, 97, 242).

[0010] Die TNF α -Spiegel werden in Luftwegen von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erhöht, und diese können zur Pathogenese dieser Erkrankung beitragen (M. A. Higham et al., 2000, Eur. Respiratory J., 15, 281). Eine Zirkulation von TNF α kann in Zusammenhang mit dieser Erkrankung ebenfalls zu Gewichtsverlust beitragen (N. Takabatake et al., 2000, Amer. J. Resp. & Crit. Care Med., 161(4 Pt 1), 1179). Von erhöhten TNF α -Spiegeln wurde gefunden, dass sie mit einem kongestiven Herzfehler in Zusammenhang stehen, und der Spiegel wurde mit der Schwere der Erkrankung korreliert (A. M. Feldman et al., 2000, J. Amer.

College of Cardiology, 35, 537). Zusätzlich wurde TNF α bei Reperfusionsverletzung der Lunge (Borjesson et al., 2000, Amer. J. Physiol., 278, L3-12), Nieren (Lemay et al., 2000, Transplantation, 69, 959) und dem Nervensystem (Mitsui et al., 1999, Brain Res., 844, 192) impliziert.

[0011] TNF α ist ebenfalls ein potentes osteoklastogenes Mittel und ist bei der Knochenresorption und Erkrankungen, die die Knochenresorption einbeziehen, involviert (Abu-Amer et al., 2000, J. Biol. Chem., 275, 27307). Es wurde ebenfalls hochgradig exprimiert in Chondrozyten von Patienten mit traumatischer Arthritis gefunden (Melchiorri et al., 2000, Arthritis and Rheumatism, 41, 2165). Von TNF α wurde ebenfalls gezeigt, dass es bei der Entwicklung von Glomerulonephritis eine Schlüsselrolle spielt (Le Hir et al., 1998, Laboratory Investigation, 78, 1625).

[0012] Die abnormale Expression von induzierbarer Stickstoffoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Bluthochdruck in spontan hypertensiven Ratten in Zusammenhang gebracht (Chou et al., 1998, Hypertension, 31, 643). IL-1 hat eine Rolle in der Expression von iNOS und kann daher eine Rolle bei der Pathogenese von Bluthochdruck spielen (Singh et al., 1996, Amer. J. Hypertension, 9, 867).

[0013] Von IL-1 wurde ebenfalls gezeigt, dass es in Ratten Uveitis induziert, die durch IL-1-Blocker inhibiert werden konnte (Xuan et al., 1998, J. Ocular Pharmacol. and Ther., 14, 31). Von Cytokinen, einschließlich IL-1, TNF und GM-CSF, wurde gezeigt, dass sie die Proliferation in akuten myelogenen Leukämie-Blasen stimulieren (Bruserud, 1996, Leukemia Res., 20, 65). Von IL-1 wurde gezeigt, dass es für die Entwicklung sowohl reizender als auch allergischer Kontaktdermatitis wesentlich ist. Epikutane Sensibilisierung kann durch Verabreichen eines monoklonalen anti-IL-1-Antikörpers vor epikutaler Aufbringung eines Allergens verhindert werden (Muller et al., 1996, Am J Contact Dermat. 7, 177). Daten, erhalten von IL-1-Knockout-Mäusen, geben die kritische Beteiligung dieses Cytokins bei Fieber an (Kluger et al., 1998, Clin Exp Pharmacol Physiol. 25, 141). Eine Vielzahl von Cytokinen, einschließlich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, initiieren die akute Phasenreaktion, die stereotyp ist mit Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, zellulärem Hypermetabolismus und multiplen endokrinen und Enzymreaktionen (Beisel, 1995, Am J Clin Nutr. 62, 813). Die Erzeugung dieser inflammatorischen Cytokine folgt schnell auf Traumata oder pathogene Organismeninvasion.

[0014] Andere proinflammatorische Cytokine wurden mit einer Vielzahl von Erkrankungszuständen korreliert. IL-8 korreliert mit dem Einfüßen von Neutrophilen in Entzündungs- oder Verletzungsstellen. Von blockierenden Antikörpern gegen IL-8 wurde gezeigt, dass IL-8 in Neutrophil-verbundenen Gewebeverletzungen bei akuter Entzündung eine Rolle spielt (Harada et al., 1996, Molecular Medicine Today 2, 482). Daher kann ein Inhibitor der IL-8-Erzeugung bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die vorherrschend durch Neutrophile vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrome (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akut inflammatorischen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderer Zentralnervensystem-Störungen, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyt-Transfusion in Zusammenhang stehende Syndrome und nekrotisierender Enterocolitis.

[0015] Rhinovirus löst die Erzeugung von verschiedenen proinflammatorischen Cytokinen aus, insbesondere IL-8, was in symptomatischen Erkrankungen, wie akuter Rhinitis, resultiert (Winther et al., 1998, Am J Rhinol. 12, 17).

[0016] Andere Erkrankungen, die durch IL-8 bewirkt werden, umfassen Myokardial-Ischämie und Reperfusion, inflammatorische Darmerkrankung und viele andere.

[0017] Das proinflammatorische Cytokin IL-6 wurde mit der akuten Phasenreaktion impliziert. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl onkologischer Erkrankungen, einschließlich multiplen Myelom und verwandter Plasmazelldyskrasie (Treon et al., 1998, Current Opinion in Hematology 5: 42). Von diesem wurde ebenfalls gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator für Entzündungen im Zentralnervensystem darstellt. Erhöhte Spiegel an IL-6 wurden bei einigen neurologischen Störungen, einschließlich dem AIDS-Dementia-Komplex, der Alzheimer-Erkrankung, Multipler Sklerose, systemischem Lupus erythematoses, CNS-Trauma und viraler und bakterieller Meningitis gefunden (Gruol et al., 1997, Molecular Neurobiology 15: 307). IL-6 spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei Osteoporose. In Mäuse-Modellen wurde von diesem gezeigt, dass es die Knochenresorption beeinflusst und die Osteoclast-Aktivität induziert (Eshler et al., 1997, Development and Comparative Immunol. 21: 487). Merkliche Cytokin-Unterschiede, wie IL-6-Spiegel, existieren in vivo zwischen Osteoclasten normaler Knochen und Knochen von Patienten mit Paget-Erkrankung (Mills et al., 1997, Calcif Tissue Int. 61, 16). Von einer Anzahl von Cytokinen wurde gezeigt, dass sie in die Tumorkachexie involviert sind. Die Schwere der Schlüsselparameter von Kachexie können durch Behandlung mit anti-IL-6-Antikörpern oder mit

IL-6-Rezeptor-Antagonisten reduziert werden (Strassmann et al., 1995, *Cytokines Mol Ther.* 1, 107). Mehrere infektiöse Erkrankungen, wie Influenza, zeigen IL-6 und IFN α als Schlüsselfaktoren, sowohl bei der Symptomausbildung als auch der Wirtsabwehr an (Hayden et al., 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). Eine Überexpression von IL-6 wurde bei der Pathologie einer Anzahl von Erkrankungen, einschließlich multiplem Myelom, rheumatoider Arthritis, Castleman-Erkrankung, Psoriasis und post-menopausaler Osteoporose impliziert (Simpson et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Verbindungen, die die Produktion von Cytokinen, einschließlich IL-6 und TNF, stören, waren bei der Blockierung einer passiven kutanösen Anaphylaxe in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

[0018] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Cytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von therapeutischen Erkrankungen. Dieses beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern reguliert auch mehrere andere Zellen, die bei akuter und chronischer Entzündung involviert sind. Die Behandlung mit GM-CSF wurde in einer Anzahl von Erkrankungszuständen, einschließlich Brandwundenheilung, Hauttransplantations-Lösung genauso wie cytostatischer und Radiotherapie-induzierter Mucositis, versucht (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-CSF scheint ebenfalls eine Rolle bei der Replikation des Human-Immundefizienzvirus (HIV) in Zellen der Makrophagen-Linie mit Relevanz für die AIDS-Therapie zu spielen (Crowe et al., 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchialasthma wird durch einen inflammatorischen Prozess in den Lungen charakterisiert. Involvierte Cytokine umfassen neben anderen GM-CSF (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

[0019] Interferon- γ (IFN- γ) wurde mit einer Anzahl von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Es wurde mit erhöhter Collagen-Abscheidung in Verbindung gebracht, die ein zentrales histopathologisches Merkmal einer Graft-versus-Host-Erkrankung darstellt (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Nach Nierentransplantation wurde bei einem Patienten akute myelogene Leukämie diagnostiziert. Retrospektive Analyse von Cytokinen in peripherem Blut zeigte erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN- γ . Diese erhöhten Spiegel fallen mit einem Anstieg der Zählung weißer Blutkörperchen in peripherem Blut zusammen (Burke et al., 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängiger Diabetes (Typ 1) kann mit der Akkumulation von T-Zellen-erzeugtem IFN- γ in pankreatischen Inselzellen korreliert werden (Ablumunits et al., 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). IFN- γ führt zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 zur Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im zentralen Nervensystem bei Erkrankungen, wie Multipler Sklerose (MS) und dem AIDS-Dementia-Komplex (Martin et al., 1998, *Ann Neurol.* 43, 340). Arteriosklerotische Läsionen resultieren in arterieller Erkrankung, die zu kardialem und zerebralem Infarkt führen kann. Viele aktivierte Immunzellen liegen in diesen Läsionen vor, hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen. Diese Zellen produzieren große Mengen an proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IFN- γ . Von diesen Cytokinen wird angenommen, dass sie bei der Unterstützung der Apoptose oder dem programmierten Zelltod von umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen involviert sind, resultierend in arteriosklerotischen Läsionen (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Allergische Subjekte produzieren nach dem Aussetzen von Vespa-Venom für IFN- γ spezifische mRNA (Bonay et al., 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 342). Von der Expression einer Anzahl von Cytokinen, einschließlich IFN- γ , wurde gezeigt, dass sie die nachfolgende Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ verstärken, was die Rolle für IFN- γ in atopischer Dermatitis angibt (Szepietowski et al., 1997, *Br J Dermatol.* 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden im Falle von fataler zerebraler Malaria durchgeführt. Ein Beleg für erhöhtes IFN- γ neben anderen Cytokinen wurde beobachtet, was eine Rolle in dieser Erkrankung angibt (Udomsangpetch et al., 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501). Die Bedeutung von freien Radikalspezies in der Pathogenese von verschiedenen infektiösen Erkrankungen wurde belegt. Der Stickoxid-Synthese-Weg wird in Reaktion auf die Infektion mit bestimmten Viren über die Induktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie IFN- γ , aktiviert (Akaike et al., 1998, *Proc Soc Exp Biol Med.* 217, 64). Patienten, chronisch infiziert mit Hepatitis B-Virus (HBV), können Zirrhose und hepatozelluläre Karzinome entwickeln. Virale Genexpression und Replikation in HBV-transgenen Mäusen kann durch einen post-transkriptionalen Mechanismus, vermittelt durch IFN- γ , TNF und IL-2, unterdrückt werden (Chisari et al., 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261). IFN- γ kann selektiv Cytokin induzierte Knochenresorption inhibieren. Es scheint dies über die Vermittlung von Stickoxid (NO) zu bewirken, welches ein wichtiges regulatorisches Molekül bei der Knochen-Remodulierung darstellt. NO kann als Mediator von Knochenerkrankungen für derartige Krankheiten, wie rheumatoide Arthritis, Tumor-assoziierte Osteolyse und postmenopausale Osteoporose involviert sein (Evans et al., 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Studien mit Gen-defekten Mäusen haben gezeigt, dass die IL-12-abhängige Produktion von IFN- γ bei der Kontrolle des frühen parasitären Wachstums kritisch ist. Obwohl dieses Verfahren von Stickoxid unabhängig ist, scheint die Steuerung der chronischen Infektion von NO abhängig zu sein (Alexander et al., 1997, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1355). NO ist ein wichtiger Vasodilator, und überzeugende Belege existieren für dessen Rolle bei kardiovaskulärem Schock (Kilbourn et al., 1997, *Dis Mon.* 43, 277). IFN- γ ist zur Progression von chronisch intestinaler Entzündung bei derartigen Erkrankungen, wie Crohnscher Erkrankung und entzündlicher Darmerkrankung (IBD), vermutlich durch Ver-

mittlung von CD4+-Lymphozyten, wahrscheinlich des TH1-Phenotyps, erforderlich (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10, Ergänz. 2, 43). Ein erhöhter Spiegel von Serum-IgE steht mit verschiedenen atopischen Erkrankungen, wie Bronchialasthma und atopischer Dermatitis in Verbindung. Der Spiegel von IFN- γ wurde negativ mit dem Serum-IgE korreliert, was eine Rolle für IFN- γ bei atopischen Patienten nahe legt (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

[0020] Die WO 01/01986 offenbart spezielle Verbindungen, die die Fähigkeit haben sollen, TNF α zu inhibieren. Bestimmte in der WO 01/01986 offenbarte Verbindungen sind als wirksam bei der Behandlung der nachfolgenden Erkrankungen angegeben: Dementia im Zusammenhang mit HIV-Infektion, Glaukome, optische Neuropathie, optische Neuritis, Retinal-Ischämie, Laser-induzierter optischer Schaden, Operations- oder Traumainduzierte proliferative Vitreoretinopathie, zerebrale Ischämie, Hypoxie-Ischämie, Hypoglykämie, Dimonsäure-Vergiftung, Anoxie, Kohlenmonoxid- oder Mangan- oder Cyanid-Vergiftung, Huntington-Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Meningitis, Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, amyotropische laterale Sklerose, Kopf- und Rückenmarkstrauma, Anfälle (Absencen), Konvulsionen, olivopontozerebelare Atrophie, neuropathische Schmerzsyndrome, diabetische Neuropathie, HIV-bezogene Neuropathie, MERRF- und MELAS-Syndrome, Lebers Erkrankung, Wernickes Enzephalopathie, Rett-Syndrom, Homocysteinurie, Hyperprolinämie, Hyperhomocystinämie, nicht-ketotische Hyperglycinämie, Hydroxybuttersäure-Aminoacidurie, Sulfatidase-Mangel, kombinierte systemische Erkrankung, Blei-Enzephalopathie, Tourett-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Arzneimittelsucht, Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelabhängigkeit, Depression, Angstzustände und Schizophrenie.

[0021] Verbindungen, welche die Freisetzung von ein oder mehreren der zuvor erwähnten inflammatorischen Cytokine modulieren, können zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit der Freisetzung dieser Cytokine nützlich sein. Beispielsweise offenbart die WO 98/52558 Heteroarylharnstoffverbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Erkrankungen verwendbar sind. Die WO 99/23091 offenbart eine weitere Klasse von Harnstoffverbindungen, die als antiinflammatorische Mittel verwendbar sind. Die WO 99/32463 bezieht sich auf Arylharnstoffe und ihre Verwendung bei der Behandlung von Cytokin-Erkrankungen und durch proteolytische Enzyme vermittelte Erkrankungen. Die WO 00/41698 offenbart Arylharnstoffe, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von p38-MAP-Kinase-Erkrankungen verwendbar sein sollen.

[0022] Das US-Patent Nr. 5 162 360 offenbart N-arylsubstituierte-N'-heterocyclisch substituierte Harnstoffverbindungen, die als verwendbar zur Behandlung von Hypercholesterolemie und Arteriosklerose beschrieben sind.

[0023] Die oben zitierte Arbeit unterstützt das Prinzip, das die Inhibierung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Erkrankungen nützlich ist. Daher besteht ein Bedarf für Inhibitoren aus kleinen Molekülen zur Behandlung dieser Erkrankungen mit optimierter Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheitsprofilen.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die oben zitierten Arbeiten unterstützen das Prinzip, dass die Inhibierung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung verschiedenartiger Krankheitszustände nützlich ist.

[0025] Es ist daher ein Ziel der Erfindung, neue 1,4-disubstituierte Benzo-kondensierte Harnstoffverbindungen gemäß Anspruch 1 bereitzustellen, die die Freisetzung von inflammatorischen Cytokinen, wie Interleukin-1 und Tumornekrose-Faktor inhibieren.

[0026] Es ist ein weiteres Ziel der Erfindung, Verfahren zur Behandlung von Cytokinvermittelten Erkrankungen und pathologischen Zuständen, die Inflammation einbeziehen, wie chronische inflammatorische Erkrankungen, unter Verwendung der neuen Verbindungen der Erfindung bereitzustellen.

[0027] Es ist noch ein weiteres Ziel der Erfindung, Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten neuen Verbindungen bereitzustellen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

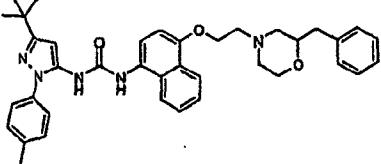
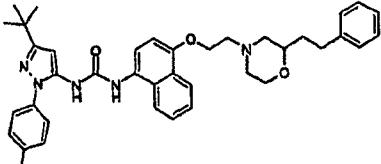
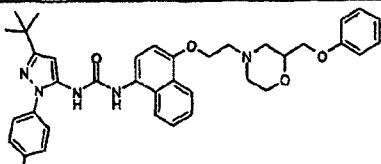
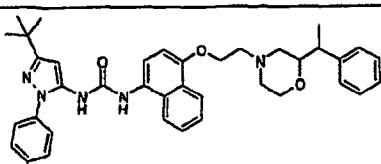
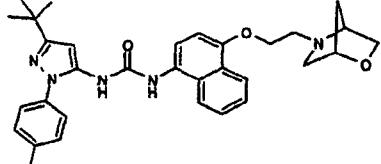
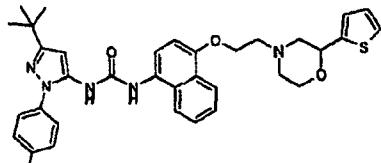
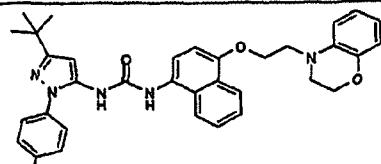
[0028]

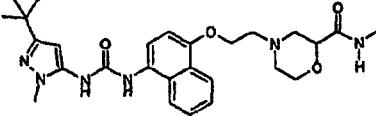
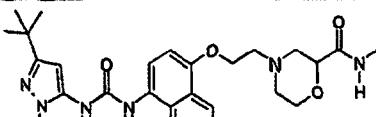
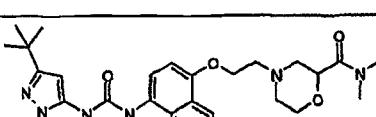
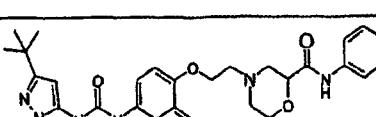
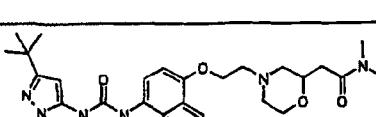
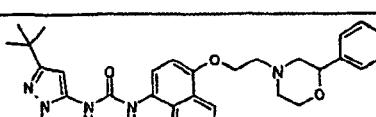
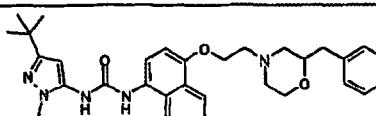
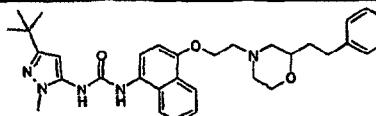
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-(1-pyridin-2-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-pyridin-2-carbonsäure-ethylamid;
	4-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-pyridin-2-carbonsäure-diethylamid;

	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	4-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-pyridin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-ethylamid;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-diethylaminomethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

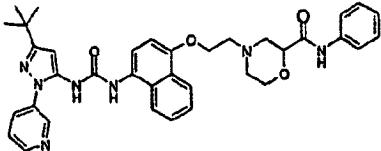
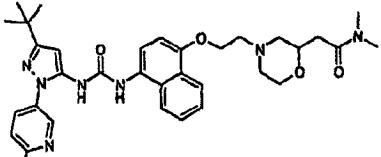
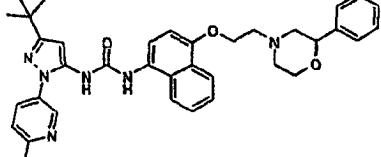
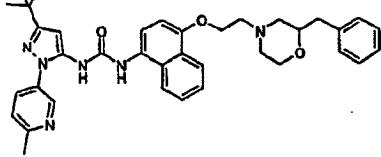
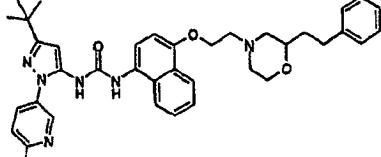
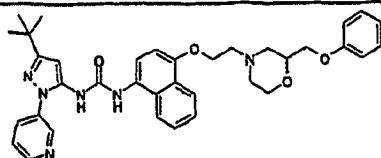
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-pyridin-2-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-pyridin-2-carbonsäure-ethylamid;
	4-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-pyridin-2-carbonsäure-diethylamid;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-[2-(2-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-ethylamid;

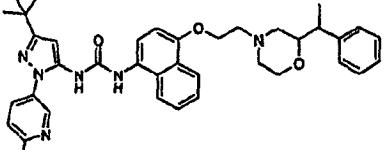
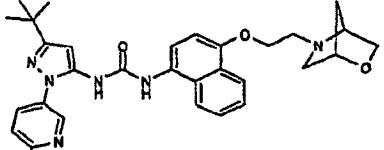
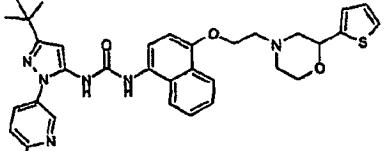
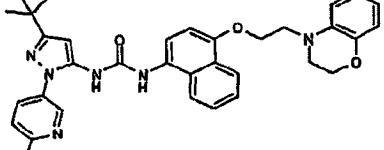
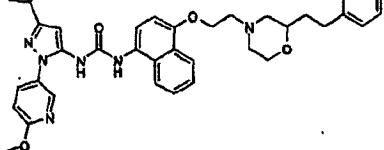
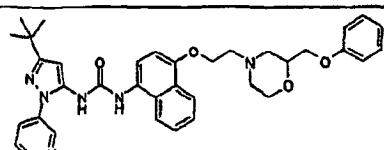
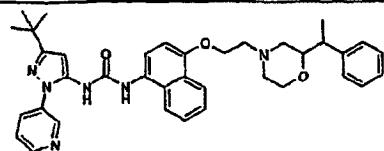
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-diethylaminomethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
	2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-dimethyl-acetamid;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

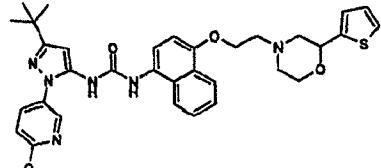
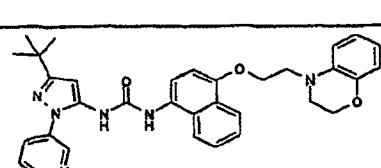
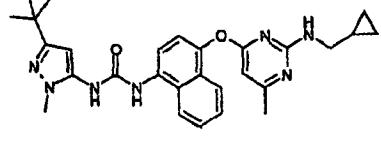
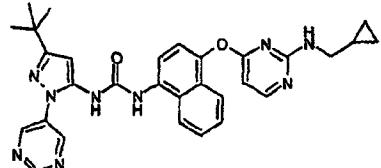
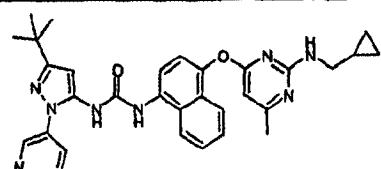
	1-(4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
	2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-dimethyl-acetamid;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxyethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yl)-ethoxy]-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yl)-ethoxy]-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yl)-ethoxy]-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;

	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
	2-{4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-yl}-N,N-dimethyl-acetamid;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-[2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-(2-phenoxyethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

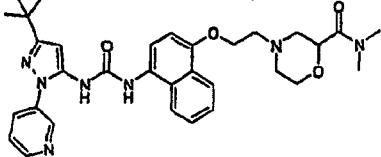
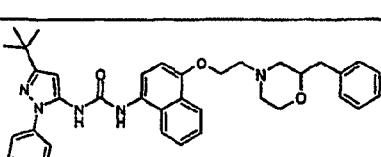
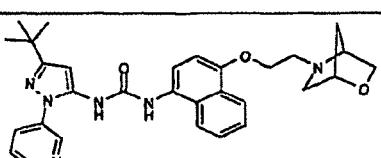
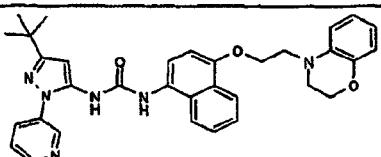
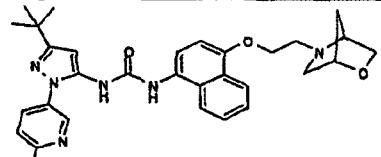
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl}-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff und 1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl}-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff
	1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl}-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff

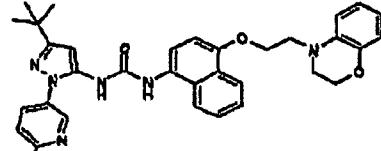
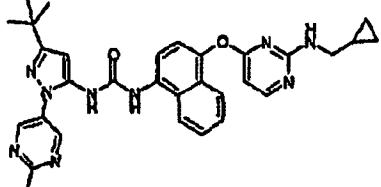
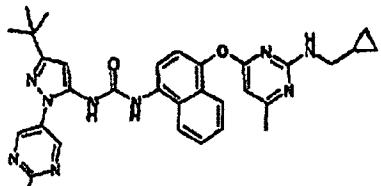
oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Salze hiervon.

[0029] Die nachfolgenden sind bevorzugte Verbindungen der Erfindung:

	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-pyridin-2-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-pyridin-2-carbonsäure-ethylamid;
	4-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-pyridin-2-carbonsäure-diethylamid;

	4-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-pyridin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-ethylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
	4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;

	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
	4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
	1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

	1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
	1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl}-harnstoff und
	1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl}-harnstoff

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Salze hiervon.

[0030] Bei sämtlichen der hier oben in dieser Anmeldung offenbarten Verbindungen versteht sich, dass, im Falle eines Konflikts zwischen der Nomenklatur und der Struktur, die Verbindung durch die Struktur definiert wird.

[0031] Die Erfindung umfasst die Verwendung irgendwelcher der oben beschriebenen Verbindungen, enthaltend ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome, die als Racemate und racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, diastereomere Mischungen und einzelne Diastereomere auftreten können. Sämtliche derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung enthalten. Jeder stereogene Kohlenstoff kann in der R- oder S-Konfiguration vorliegen, oder es kann eine Kombination von Konfigurationen sein.

[0032] Einige der Verbindungen hier existieren in mehr als einer tautomeren Form. Die Erfindung umfasst Verfahren unter Verwendung sämtlicher derartiger Tautomeren.

[0033] Sämtliche Begriffe, wie hier in dieser Beschreibung verwendet, sofern nicht anders angegeben, sollen in ihrer herkömmlichen Bedeutung, wie im Stand der Technik bekannt, verstanden werden. Beispielsweise ist "C₁₋₄-Alkoxy" ein C₁₋₄-Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy. Sämtliche Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen sollen als verzweigt oder unverzweigt verstanden werden, wo dies strukturell möglich ist und sofern nicht anders angegeben. Andere spezifischere Definitionen sind wie folgt: Der Begriff "Aroyl", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll verstanden werden als "Benzoyl" oder "Naphthoyl".

[0034] Der Begriff "Carbocyclyus" soll verstanden werden als ein Kohlenwasserstoff-Rest, enthaltend 3 bis 12 Kohlenstoffatome. Carbocyclen umfassen Kohlenwasserstoffringe, enthaltend 3 bis 10 Kohlenstoffatome. Diese Carbocyclen können entweder aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme sein. Die nicht-aromatischen Ringsysteme können einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Bevorzugte Carbocyclen umfassen, sind

aber nicht beschränkt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Phenyl, Indanyl, Indenyl, Benzocyclobutanyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Decahydronaphthyl, Benzocycloheptyl und Benzocycloheptenyl. Bestimmte Begriffe für Cycloalkyl, wie Cyclobutanyl und Cyclobutyl, sollen austauschbar verwendet werden.

[0035] Der Begriff "Heterocyclus" bezieht sich auf einen stabilen nicht-aromatischen 4–8-gliedrigen (aber bevorzugt 5- oder 6-gliedrigen) monocyclischen oder nichtaromatischen 8–11-gliedrigen bicyclischen Heterocyclicus-Rest, der entweder gesättigt oder ungesättigt sein kann. Jeder Heterocyclus besteht aus Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren, bevorzugt 1 bis 4, Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Der Heterocyclus kann an irgendein Atom des Cyclus gebunden sein, woraus die Bildung einer stabilen Struktur resultiert. Sofern nicht anders angegeben, umfassen die Heterocyclen, sind aber nicht beschränkt auf, beispielsweise Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Piperidinyl, Piprazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrananyl, Dioxanyl, Tetramethylensulfonyl, Tetramethylensulfoxidyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Imidazolinyl, Tetrahydropyridinyl, Homopiperidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Decahydrochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, Dihydrooxazinyl, Dihydropyranyl, Oxocanyl, Heptacanyl, Thioxanyl, Dithianyl oder 2-Oxa- oder 2-Thia-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl.

[0036] Der Ausdruck "Heteroaryl" soll verstanden werden als ein aromatischer 5- bis 8-gliedriger monocyclischer oder 8- bis 11-gliedriger bicyclischer Ring, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, wie N, O und S. Sofern nicht anders angegeben, umfassen derartige Heteroaryle: Pyridinyl, Pyridonyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinoyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinoyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzopyrazolyl, Dihydrobenzofuranyl, Dihydrobenzothiophenyl, Benzoxazolonyl, Benzo[1,4]oxazin-3-on-yl, Benzodioxolyl, Benzo[1,3]dioxol-2-an-yl, Tetrahydrobenzopyranyl, Indolyl, Indolonyl, Indolinonyl, Phthalimidyl.

[0037] Der Begriff "Heteroatom", wie hier verwendet, soll verstanden werden als andere Atome außer Kohlenstoff, wie O, N, S und P.

[0038] In sämtlichen Alkylgruppen oder Kohlenstoffketten, wo ein oder mehrere Kohlenstoffatome gegebenenfalls durch Heteroatome: O, S oder N, ersetzt sind, soll verstanden werden, dass wenn N nicht substituiert ist, dann ist es NH; es soll auch verstanden werden, dass die Heteroatome entweder endständige Kohlenstoffatome oder innere Kohlenstoffatome in einer verzweigten oder nicht-verzweigten Kohlenstoffkette ersetzen können. Derartige Gruppen können, wie hier zuvor beschrieben, substituiert sein durch Gruppen, wie Oxo, um in Definitionen zu resultieren, aber nicht beschränkt auf: Alkoxy carbonyl, Acyl, Amido und Thioxo.

[0039] Der Begriff "Aryl", wie hier verwendet, soll verstanden werden als aromatischer Carbocyclus oder Heteroaryl, wie hier definiert. Jedes Aryl oder Heteroaryl, sofern nicht anders angegeben, umfasst dessen teilweise oder vollständig hydriertes Derivat. Beispielsweise kann Chinolinyl Decahydrochinolinyl und Tetrahydrochinolinyl umfassen, Naphthyl kann seine hydrierten Derivate, wie Tetrahydronaphthyl, umfassen. Andere teilweise oder vollständig hydrierte Derivate von Aryl- und Heteroarylverbindungen, die hier beschrieben sind, sind dem Fachmann im Stand der Technik offensichtlich.

[0040] Begriffe, die Analoge der obigen cyclischen Einheiten darstellen, wie Aryloxy oder Heteroarylamin, sollen verstanden werden als Aryl, Heteroaryl, Heterocyclus, wie oben definiert, gebunden an die jeweilige Gruppe.

[0041] Wie hier verwendet, umfassen "Stickstoff" und "Schwefel" jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form jedes basischen Stickstoffs. Beispielsweise soll dies für einen -S-C₁₋₆-Alkyl-Rest, sofern nicht anders angegeben, so verstanden werden, dass dieser umfasst -S(O)-C₁₋₆-Alkyl und -S(O)2-C₁₋₆-Alkyl.

[0042] Der Begriff "Halogen", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll verstanden werden als Brom, Chlor, Fluor oder Iod. Die Definitionen "teilweise oder vollständig halogeniert", "substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome" umfassen beispielsweise Mono-, Di- oder Trihalogen-Derivate an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen. Für Alkyl wäre ein nicht-beschränkendes Beispiel -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

[0043] Die Verbindungen der Erfindung sind nur jene, die als "chemisch stabil" angesehen werden, wie vom Fachmann im Stand der Technik geschätzt wird. Beispielsweise würde eine Verbindung, die eine "baumelnde Valenz" oder ein "Carbanion" haben würde, keine Verbindung sein, die von den hier offenbarten erfindungsgemäßen Verfahren in Betracht gezogen wird.

[0044] Die Erfindung umfasst pharmazeutisch akzeptable Derivate von hier vorliegenden Verbindungen. Ein "pharmazeutisch akzeptables Derivat" bezieht sich auf irgendein pharmazeutisch akzeptables Salz oder einen pharmazeutisch akzeptablen Ester oder irgendeine andere Verbindung, die bei Verabreichung an einen Patienten in der Lage ist (direkt oder indirekt), eine Verbindung, die für die Erfindung verwendbar ist, oder einen pharmakologisch aktiven Metabolit, oder einen pharmakologisch aktiven Rest hiervon bereizustellen. Unter einem pharmakologisch aktiven Metabolit soll irgendeine Verbindung der Erfindung verstanden werden, die in der Lage ist, enzymatisch oder chemisch metabolisiert zu werden. Dies umfasst beispielsweise hydroxylierte oder oxidierte Derivatverbindungen, die hier vorliegen.

[0045] Pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen jene, die von pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Beispiele geeigneter Säuren umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure, Toluol-p-sulfonsäure, Weinsäure, Essigsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Benzoesäure, Äpfelsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Benzolsulfonsäure. Andere Säuren, wie Oxalsäure, die an sich pharmazeutisch nicht akzeptabel sind, können bei der Herstellung von Salzen, die als Zwischenprodukte bei Erhalt der Verbindungen und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze verwendbar sind, eingesetzt werden. Salze, abgeleitet von geeigneten Basen, umfassen Alkalimetall- (z. B. Natrium), Erdalkalimetall- (z. B. Magnesium), Ammonium- und N-(C₁-C₄-Alkyl)₄⁺-Salze.

[0046] Zusätzlich, im Umfang der Erfindung ist die Verwendung von Propharmaka der Verbindungen, die hier vorliegen. Propharmaka umfassen jene Verbindungen, die bei einfacher chemischer Umwandlung modifiziert werden, um Verbindungen der Erfindung zu erzeugen. Einfache chemische Umwandlungen umfassen Hydrolyse, Oxidation und Reduktion. Speziell, wenn ein Propharmakon einem Patienten verabreicht wird, kann das Propharmakon in eine hier zuvor offenbare Verbindung umgewandelt werden, wodurch der gewünschte pharmakologische Effekt erreicht wird.

VERFAHREN DER VERWENDUNG

[0047] Erfindungsgemäß werden neue Verfahren zur Verwendung der hier vorliegenden Verbindungen bereitgestellt. Die hier offenbarten Verbindungen blockieren effektiv die inflammatorische Cytokin-Produktion von Zellen. Die Inhibierung der Cytokin-Produktion ist ein attraktives Mittel zur Verhinderung bzw. Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von Cytokin-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen in Zusammenhang mit überschüssiger Cytokin-Produktion, z. B. Erkrankungen und pathologischen Zuständen, die eine Entzündung bzw. Inflammation einbeziehen. Somit sind die Verbindungen für die Behandlung der nachfolgenden Zustände und Erkrankungen verwendbar:

Osteoarthritis, Arteriosklerose, Kontaktdermatitis, Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionsverletzung, Asthma, Multiple Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Crohnsche Erkrankung, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Erkrankung, systemische Lupus Erythematodes und Insulin-abhängige Diabetes Mellitus, rheumatoide Arthritis, toxisches Schocksyndrom, Alzheimer-Erkrankung, toxisches Schocksyndrom, Diabetes, entzündliche Darmerkrankungen, akuter und chronischer Schmerz, genauso wie Symptome der Entzündung und kardiovaskulärer Erkrankung, Schlaganfall, Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermische Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS), Multiple Organverletzung nach Trauma, akute Glomerulonephritis, Dermatosen mit akut inflammatorischen Komponenten, akute eitrige Meningitis oder andere Zentral-Nervensystemstörungen, Syndrome im Zusammenhang mit Hämodialyse, Leukopherese, Syndrome im Zusammenhang mit Ganulozyttransfusion und nekrotisierende Enterocolitis.

[0048] Die Verbindungen sind ebenfalls verwendbar zur Behandlung von: Komplikationen, einschließlich Restenose, nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, traumatischer Arthritis, Sepsis, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und kongestivem Herzfehler.

[0049] Zur therapeutischen Verwendung können die Verbindungen in irgendeiner herkömmlichen Dosierungsform in irgendeiner herkömmlichen Art und Weise verabreicht werden. Die Verabreichungswege umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, intravenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, durch Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder durch Inhalation. Die bevorzugten Verabreichungswege sind oral und intravenös.

[0050] Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit Hilfsstoffen verabreicht werden, die die Stabilität des Inhibitors verstärken, die Verabreichung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, enthaltend diese in bestimmten Ausführungsformen, erleichtern, erhöhte Löslichkeit oder Dispersion bereitstellen, die in-

hibitorische Aktivität verstärken, eine Zusatztherapie bereitstellen und dergleichen, enthaltend andere aktive Bestandteile. Vorteilhaftweise verwenden derartige Kombinationstherapien niedrigere Dosierungen der herkömmlichen Therapeutika und vermeiden somit mögliche Toxizität und nachteilige Nebenwirkungen, die auftreten, wenn diese Mittel als Monotherapien verwendet werden. Die oben beschriebenen Verbindungen können physikalisch mit den herkömmlichen Therapeutika oder anderen Hilfsstoffen in einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung kombiniert sein. In dieser Hinsicht kann verwiesen werden auf Cappola et al., US-Patentanmeldung Nr. 09/902 822, PCT/US 01/21860 und US-Provisional-Application Nr. 60/313 527, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme einbezogen sind. Vorteilhaftweise können die Verbindungen dann zusammen in einer einzelnen Dosierungsform verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen enthalten die pharmazeutischen Zusammensetzungen, umfassend derartige Kombinationen von Verbindungen, mindestens etwa 5%, aber bevorzugter mindestens etwas 20%, einer hier vorliegenden Verbindung (Gew./Gew.) oder einer Kombination hiervon. Der optimale Prozentsatz (Gew./Gew.) einer Verbindung der Erfindung kann variieren und liegt im Griffbereich des Fachmanns des Standes der Technik. Alternativ können die Verbindungen separat (entweder seriell oder parallel) verabreicht werden. Separate Dosierung erlaubt größere Flexibilität der Dosierungsverordnung.

[0051] Wie oben erwähnt, umfassen die Dosierungsformen der hier beschriebenen Verbindungen pharmazeutisch akzeptable Träger und Hilfsstoffe, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind. Diese Träger und Hilfsstoffe umfassen beispielsweise Ionen-Austauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Seroproteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyte und Substanzen auf Cellulosebasis. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Kapletten, Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lutschtabletten, Sirupe, rekonstituierbare Pulver, Granulate, Zäpfchen und transdermale Pilaster. Verfahren zur Herstellung derartiger Dosierungsformen sind bekannt (siehe beispielsweise H. C. Ansel und N. G. Popovish, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. Ausgabe, Lea und Febiger (1990)). Dosierungsniveaus und Anforderungen sind im Stand der Technik gut bekannt und können vom Fachmann im Stand der Technik aus erhältlichen Verfahren und Techniken, die für einen speziellen Patienten geeignet sind, ausgewählt werden. In einigen Ausführungsformen reichen Dosierungsniveaus von etwa 1 bis 1.000 mg/Dosis für einen 70 kg-Patienten. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichend sein kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag gegeben werden. Für orale Dosen können bis zu 2.000 mg/Tag erforderlich sein. In dieser Hinsicht wird ebenfalls auf die US-Provisional-Anmeldung Nr. 60/339 249 verwiesen. Wie der Fachmann im Stand der Technik schätzen wird, können geringere oder höhere Dosen abhängig von speziellen Faktoren erforderlich sein. Beispielsweise hängt die spezifische Dosierungs- und Behandlungsverordnung von Faktoren, wie dem allgemeinen Gesundheitsprofil des Patienten, der Schwere und dem Verlauf der Störung des Patienten oder der Disposition hierfür und der Beurteilung des behandelnden Arztes ab.

SYNTHESEVERFAHREN

[0052] Hier vorliegende Verbindungen können durch Verfahren, beschrieben im US-Patent Nr. 6 319 921, hergestellt werden, das durch Bezugnahme hier einbezogen wird, und nachfolgende und im Stand der Technik bekannte Verfahren. Bei der Herstellung von Verbindungen der Erfindung verwendete Zwischenprodukte sind entweder kommerziell erhältlich oder ohne Weiteres durch Verfahren, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind, herzustellen. Weiterhin kann in dieser Hinsicht verwiesen werden auf die US-Anmeldungen Nr. 09/505 582, 09/484 638, 09/714 539, 09/611 109, 09/698 442 und die US-Provisional-Anmeldungen Nr. 60/216 283, 60/283 642, 60/291 425, 60/293 600 und 60/295 909, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme hier einbezogen sind.

[0053] Optimale Reaktionsbedingungen und Reaktionszeiten können von den speziell verwendeten Recktanten variieren. Sofern nicht anders angegeben, können Lösungsmittel, Temperaturen, Drücke und andere Reaktionsbedingungen ohne weiteres vom Fachmann im Stand der Technik ausgewählt werden. Typischerweise kann der Reaktionsfortschritt, wenn gewünscht, durch Dünnschichtchromatographie (DC) überwacht werden, und Zwischenprodukte und Produkte können durch Chromatographie über Silikagel und/oder durch Umkristallisation gereinigt werden.

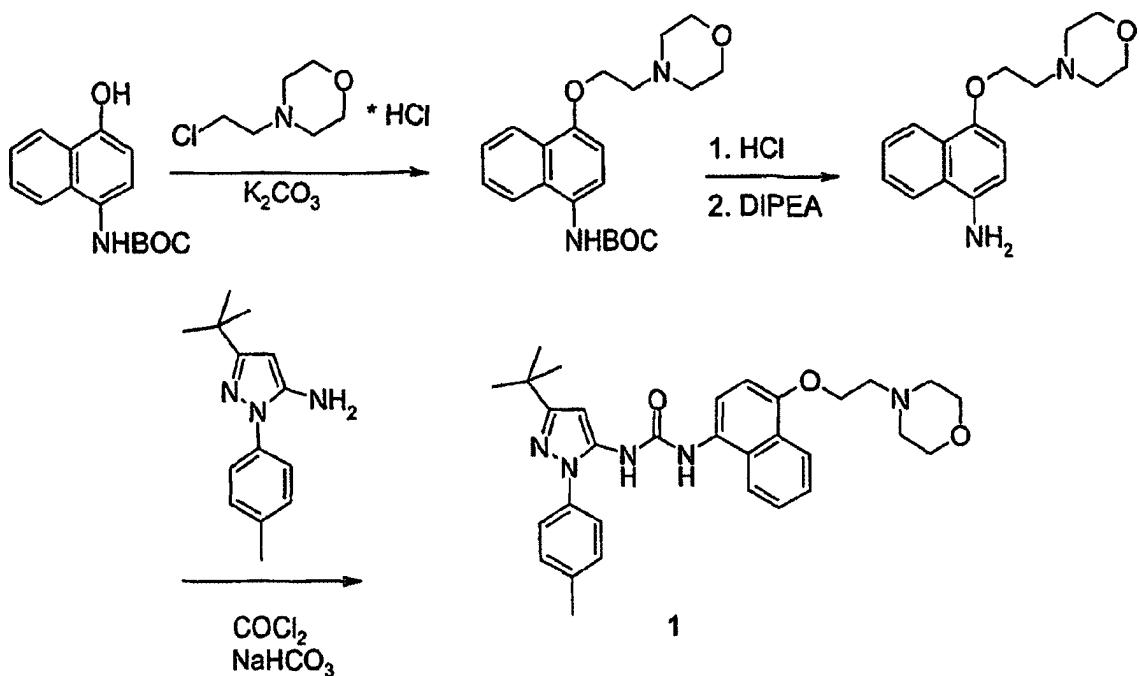
[0054] Die substituierten Morphin-Zwischenprodukte, die bei der Herstellung von Verbindungen von Anspruch 1 verwendet werden, werden ohne weiteres durch im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt oder sind kommerziell erhältlich, wie nachfolgend in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Morpholin-Zwischenprodukt	Referenz
	WO 01/34150 WO 00/09491
	D.J. Blythin <i>et al.</i> , <i>Biorog. Med. Chem. Letters</i> 6 1529 (1996)
	T. Bailey <i>et al.</i> , <i>J. Het. Chem.</i> , 6 751 (1969)
	G.R. Brown <i>et al.</i> , <i>J. Pharm. Pharmacol.</i> , 42 797 (1990)

	G.A. Showell <i>et al.</i> , <i>Biorg. Med. Chem.</i> , 6 1 (1998)
	G.A. Showell <i>et al.</i> , <i>Biorg. Med. Chem.</i> , 6 1 (1998)
	A. Anderson <i>et al.</i> , <i>J. Med. Chem.</i> , 40 1668 (1997)
	Aldrich Chemical Co.
	M. Carissimi <i>et al.</i> , <i>Farmaco, Ed. Sci.</i> , 35 812 (1980)
	G.P. Ellis <i>et al.</i> , <i>J. Chem. Soc. C</i> 2079 (1971)

Beispiel 1: Synthese von 1-[5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff



[0055] Eine Mischung von 4-N-Boc-amino-1-naphthol (0,464 g), 4-(2-Chlorethyl)morpholinhydrochlorid (0,3435 g) und pulverisiertes Kaliumcarbonat (0,93 g) wurde in Acetonitril (15 ml) 3 Stunden auf 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.

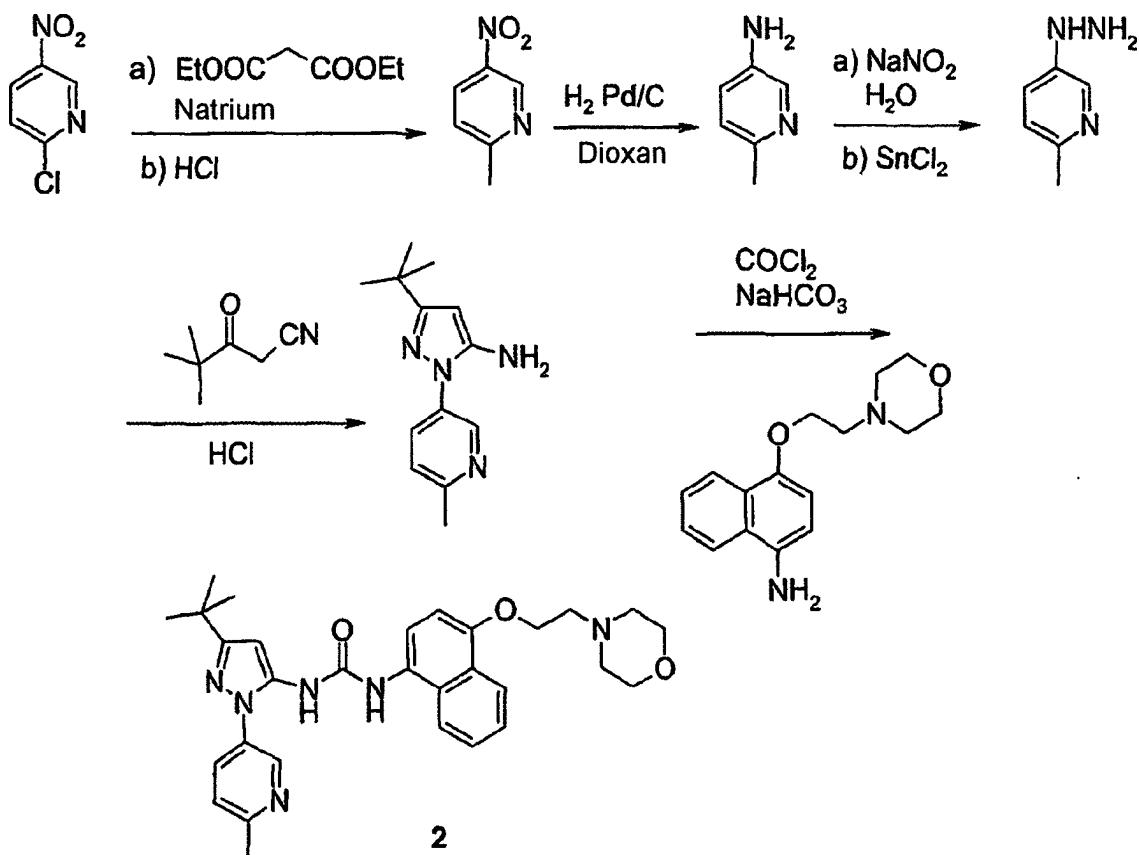
Reinigung des Rest durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 12% Hexan in Ethylacetat als Eluierungsmittel und Konzentrierung der produktreichen Fraktionen im Vakuum ergab den gewünschten 4-N-Boc-aminonaphthylether.

[0056] Eine Lösung des obigen 4-N-Boc-aminonaphthylethers (0,511 g) und HCl (1 ml einer 4 M Dioxan-Lösung) in 5 ml Dioxan wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte den gewünschten 4-Aminonaphthylether. Zu einer Lösung von 5-Amino-3-t-butyl-1-(4-methylphenyl)pyrazol (0,15 g), gesättigtem NaHCO_3 (15 ml) und Dichlormethan (15 ml) bei 0°C wurde Phosgen (1,17 ml, 1,93 M in Toluol) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt, die organische Schicht getrocknet (MgSO_4) und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rest wurde zu einer Lösung des obigen 4-Aminonaphthylethers (0,15 g) und Diisopropylethylamin (0,32 ml) in 10 ml THF zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Ethylacetat und Wasser wurden zugegeben und die organische Schicht mit Wasser und Salzlauge gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum, Reinigung des Rests durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluierungsmittel und Konzentrierung der produktreichen Fraktionen im Vakuum, gefolgt von Umkristallisieren durch Hexan und Ethylacetat, lieferte die Verbindung des Titels.

[0057] Die nachfolgenden Verbindungen können gemäß dem im obigen Beispiel beschriebenen Verfahren durch Verwendung des geeigneten Morphin-Zwischenprodukts aus Tabelle 1 hergestellt werden. Unter Verwendung eines Verfahrens, beschrieben durch T. Watanabe et al. (Chem. Pharm Bull. 45, 996 (1997)), liefert die Behandlung des Morphin-Analogen aus Tabelle 1 mit Chloracetaldehyd in Wasser, Essigsäure und Methylenchlorid in Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid das gewünschte Chlorethylmorpholin-Zwischenprodukt, das in der Synthese verwendet wird.

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethylcarbonsäuremethyl-phenylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
 2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-dimethyl-acetamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

Beispiel 2: Synthese von 1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyridin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff



[0058] Eine Aufschämmung von Diethylmalonat (42 ml) und Natrium (4,71 g) wurde langsam auf 90°C erwärmt und für 2 Stunden bei 90°C gerührt und für 30 Minuten bei 120°C, bevor auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Toluol (200 ml) und 2-Chlor-5-nitropyridin (25,0 g) wurden zugegeben und die Mischung 1,5 Stunden auf 110°C erhitzt und für 17 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde 6 N HCl (200 ml) zugegeben und die Mischung 4 Stunden unter Rückfluss gekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, mit Ethylacetat (6 × 100 ml) extrahiert, über festem Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem dunklen Feststoff konzentriert. Dieses Material wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von 20% Ethylacetat in Petrolether als Eluierungsmittel gereinigt. Die Konzentrierung der produktreichen Fraktionen im Vakuum ergab 2-Methyl-5-nitropyridin. Eine Mischung von 2-Methyl-5-nitropyridin (13,0 g) und 10% Pd auf Aktivkohle (0,1 g) in 1,4-Dioxan (150 ml) wurde bei 50 psi für 24 Stunden hydriert und über Diatomeenerde abfiltriert. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte 5-Amino-2-methylpyridin. Eine Lösung von 5-Amino-2-methylpyridin (9,90 g) wurde in 6 N HCl (100 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und während des Verfahrens stark gerührt. Natriumnitrit (6,32 g) in Wasser (50 ml) wurde zugegeben. Nach 30 Minuten wurde Zinn(II)-chloriddihydrat (52,0 g) in 6 N HCl (100 ml) hinzugegeben und die Reaktionsaufschämmung für 3 Stunden bei 0°C gerührt. Der pH-Wert wurde mit 40%iger wässriger Kaliumhydroxid-Lösung auf pH 14 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte 5-Hydrazino-2-methylpyridin. Eine Lösung von 5-Hydrazino-2-methylpyridin (8,0 g) und 4,4-Dimethyl-3-oxopentanenitril (10,0 g) in Ethanol (200 ml) und 6 N HCl (6 ml) wurde 17 Stunden unter Rückfluss gekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Festes Natriumhydrogencarbonat wurde zugegeben, um die Lösung zu neutralisieren. Die Aufschämmung wurde filtriert und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, um einen Rest zu ergeben, der durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Die Konzentration der produktreichen Fraktionen im Vakuum ergab 5-Amino-3-t-butyl-1-(2-methylpyridin-5-yl)pyrazol. Zu einer Mischung von 3 (0,40 g) in Dichlormethan (20 ml) und gesättigtem wässriger Bicarbonat (20 ml) bei 0°C wurde Phosgen (1,93 M in Toluol, 1,50 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$) und das meiste der flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Eine Lösung des 4-Aminonaphthylether-Zwischenprodukts aus Beispiel 1 (0,30 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde zugegeben und die Mischung 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte einen Rest, der durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 10%igem Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel gereinigt

wurde. Die Konzentrierung der produktreichen Fraktionen im Vakuum und Umkristallisation aus warmer Tetrahydrofuran/Petrolether ergab die Verbindung des Titels.

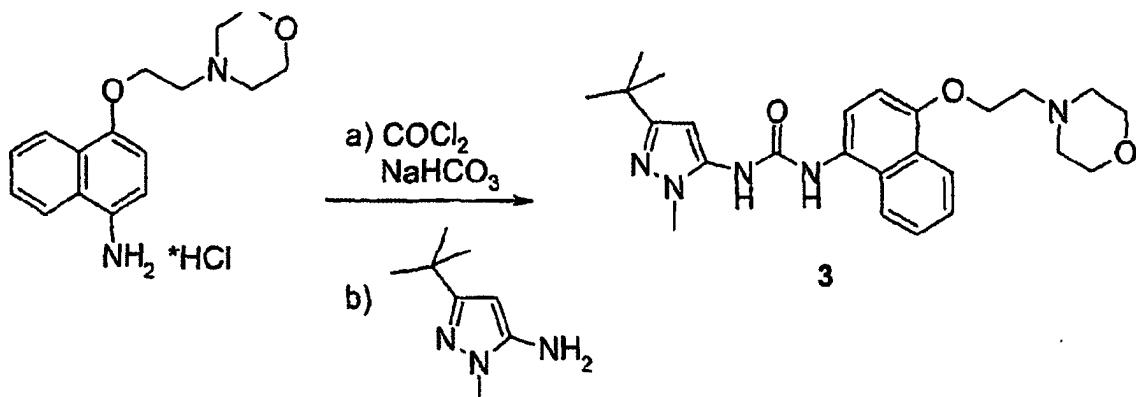
[0059] Die nachfolgenden Verbindungen können gemäß dem Verfahren, beschrieben im obigen Beispiel, durch Verwendung des geeigneten Morphin-Zwischenprodukts aus Tabelle 1 hergestellt werden. Unter Verwendung eines Verfahrens, beschrieben durch T. Watanabe et al. (Chem. Pharm Bull. 45, 996 (1997)), liefert die Behandlung des Morphin-Analogen aus Tabelle 1 mit Chloracetaldehyd in Wasser, Essigsäure und Methylenchlorid in Gegenwart von Natriumtriacetoxaborhydrid das gewünschte Chlorethylmorpholin-Zwischenprodukt, das in der Synthese verwendet wird.

4-[2-(4-(3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido)naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;
 4-[2-(4-(3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido)naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;
 4-[2-(4-(3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido)naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuredimethylamid;
 4-[2-(4-(3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido)naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäurephenylamid;
 2-{4-[2-(4-(3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido)naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-yl}-N,N-dimethyl-acetamid;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenylmorpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-(1-phenylethyl)-morpholin-4-yl}-ethoxy)-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuredimethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäurephenylamid;
 2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-dimethyl-acetamid;
 1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff.

[0060] Die nachfolgende Verbindung kann unter Verwendung desselben Verfahrens aber unter Verwendung von 5-Amino-3-t-butyl-1-(2-methoxypyridin-5-yl)-pyrazol anstelle von 5-Amino-3-t-butyl-1-(2-methylpyridin-5-yl)-pyrazol hergestellt werden:

1-(5-tert-Butyl-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff.

Beispiel 3: Synthese von 1-[5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]harnstoff



[0061] Zu einer Mischung des 4-Aminonaphthylether-Zwischenprodukts von Beispiel 1 (0,40 g) in Dichlormethan (35 ml) und gesättigtem wässerigen Natriumbicarbonat (35 ml) bei 0°C wurde Phosgen (1,93 M in Toluol, 1,5 ml) zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten gerührt und die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und das Meiste der flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Eine Lösung von 5-Amino-3-tert-butyl-1-methylpyrazol (0,20 g) in Dichlormethan wurde zugegeben und die Mischung 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte einen Rest, der durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 10%igem Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Die Konzentrierung der produktreichen Fraktionen im Vakuum und Umkristallisation aus warmer Ethylacetat ergab die Verbindung des Titels.

[0062] Die nachfolgenden Verbindungen können gemäß dem im obigen Beispiel beschriebenen Verfahren durch Verwendung des geeigneten Morpholin-Zwischenprodukts aus Tabelle 1 hergestellt werden. Unter Verwendung eines Verfahrens, beschrieben durch T. Watanabe et al. (Chem. Pharm Bull. 45, 996 (1997)), liefert die Behandlung des Morpholin-Analogen aus Tabelle 1 mit Chloracetaldehyd in Wasser, Essigsäure und Methylenchlorid in Gegenwart von Natriumtriacetoxyborhydrid liefert das gewünschte Chlorethylmorpholin-Zwischenprodukt, das in der Synthese verwendet wird.

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenylamid;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;

2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-dimethyl-acetamid;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

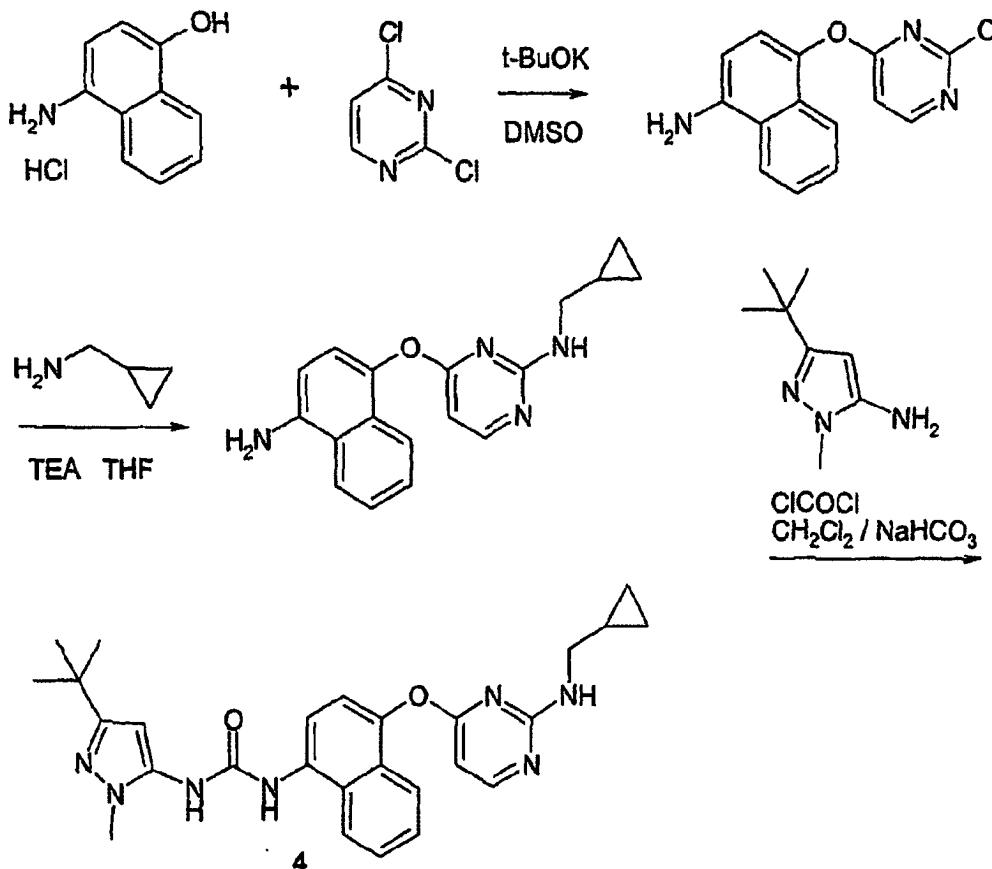
1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1{5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl}3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff.

Beispiel 4: Synthese von 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl-oxy]naphthalin-1-yl}harnstoff



[0063] 4-Amino-1-naphtholhydrochlorid (3,65 g, 16,8 mMol, 1,0 Äq.) wurde in 25 ml wasserfreiem DMSO gelöst, dann mit Kalium-tert-butoxid (3,77 g, 33,6 mMol, 2,0 Äq.) behandelt und bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Diese Lösung wurde dann über eine Kanüle zu einer Lösung von 2,4-Dichlorpyrimidin (2,5 g, 16,8 mMol, 1,0 Äq.) in 10 ml wasserfreiem DMSO zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde in einem Ölbad auf 70°C erhitzt und 2,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Teil wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aminonaphthylchlorpyrimidylether wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt und lieferte 4,1 g (90%).

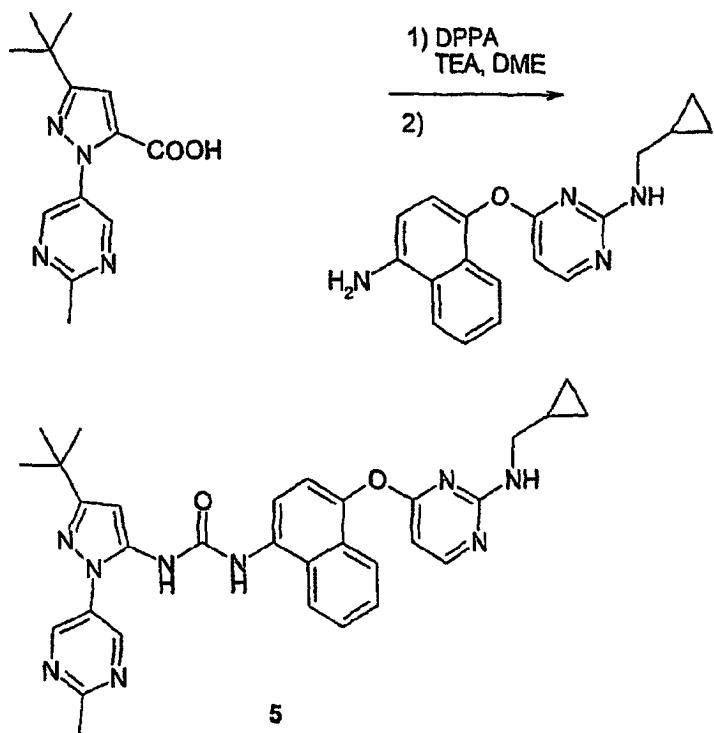
[0064] Der obige Aminonaphthylchlorpyrimidylether (600 mg, 2,2 mMol), Cyclopropanmethylamin (0,19 ml, 2,2 mMol) und Triethylamin (0,31 ml, 2,2 mMol) wurden in 5 ml wasserfreiem THF in einem verschlossenen Röhrchen vereinigt. Die Mischung wurde in ein Ölbad bei 70°C gegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde dann abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Teil einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Salzlauge gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt und lieferte 337 mg (50%) des gewünschten Cyclopropylmethylaminopyrimidinethers.

[0065] 3-Amino-5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol (80 mg, 0,522 mMol, 1,0 Äq.) wurde in 2,0 ml Methylenchlorid gelöst und 2,0 ml gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung wurde zugegeben. Die zweiphasische Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, dann wurde die organische Schicht über eine Spritze in einer Portion mit Phosgen behandelt, während nicht gerührt wurde (0,91 ml einer 20%igen Toluollösung, 1,83 mMol, 3,5 Äq.). Die resultierende Mischung wurde für 1 Stunde bei 0°C stark gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, ge-

trocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Methylchlorid wurde im Vakuum entfernt und das Isocyanat in Toluol wurde mit einer Lösung des obigen Cyclopropylmethylaminopyrimidinethers (160 mg, 0,522 mMol, 1,0 Äq.) in 4,0 ml wasserfreiem THF behandelt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Harnstoffprodukt wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 20–65% EtOAc in Hexan, gefolgt von Umkristallisation aus Ether, gereinigt und lieferte 40 mg (16%) der Verbindung des Titels.

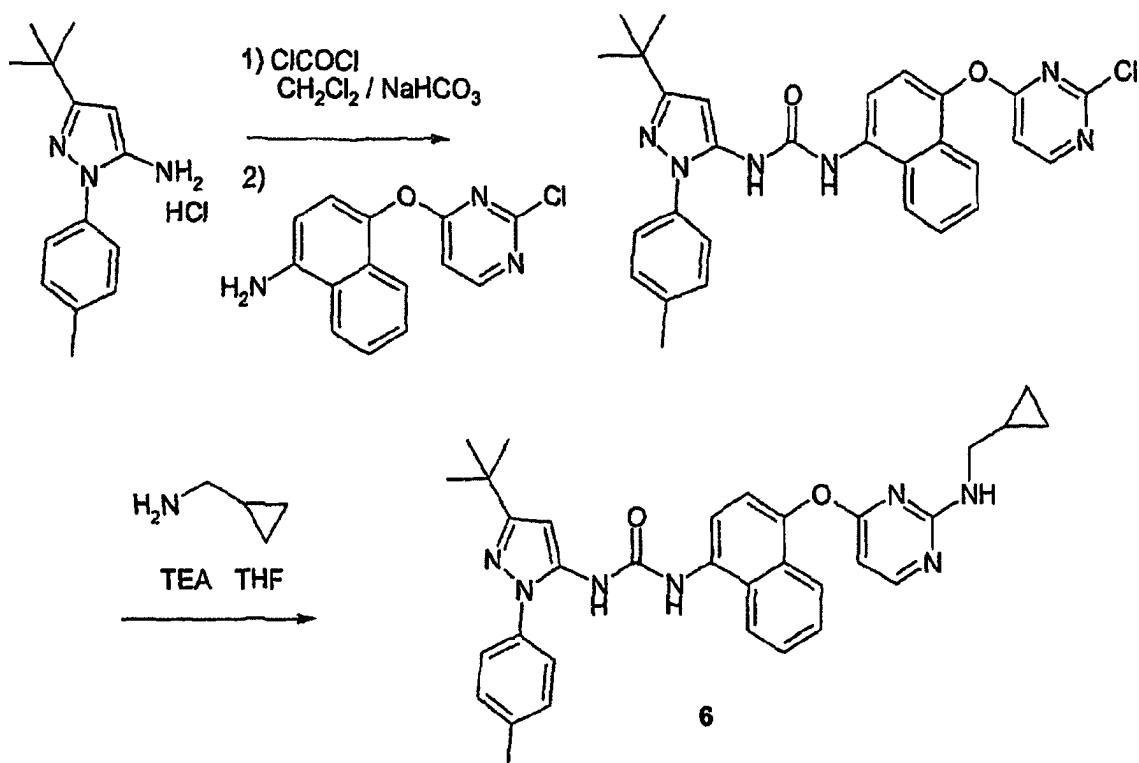
Beispiel 5: Synthese von

1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(cyclopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl-oxy]naphthalin-1-yl}harnstoff



[0066] Diphenylphosphorylazid (DPPA) (0,09 ml, 0,423 mMol), 1,1 Äq.) und Triethylamin (0,075 ml, 0,54 mMol, 1,4 Äq.) wurden zu 5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure (100 mg, 0,384 mMol, 1,0 Äq.) in 2,0 ml wasserfreiem Dimethoxyethan in einem verschlossenen Röhrchen zugegeben. Die Mischung wurde für 2,5 Stunden bei 85°C erhitzt, dann wurde eine Lösung des Cyclopropylmethylaminopyrimidinether-Zwischenprodukts (siehe Beispiel 4)(118 mg, 0,38 mMol, 1,0 Äq.) in 3,0 ml wasserfreiem THF zugegeben und die resultierende Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der rohe Harnstoff durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von 0–65% EtOAc in Hexan gereinigt. Das Produkt wurde weiter durch präparative HPLC gereinigt und ergab 15 mg der Verbindung des Titels (7% Ausbeute).

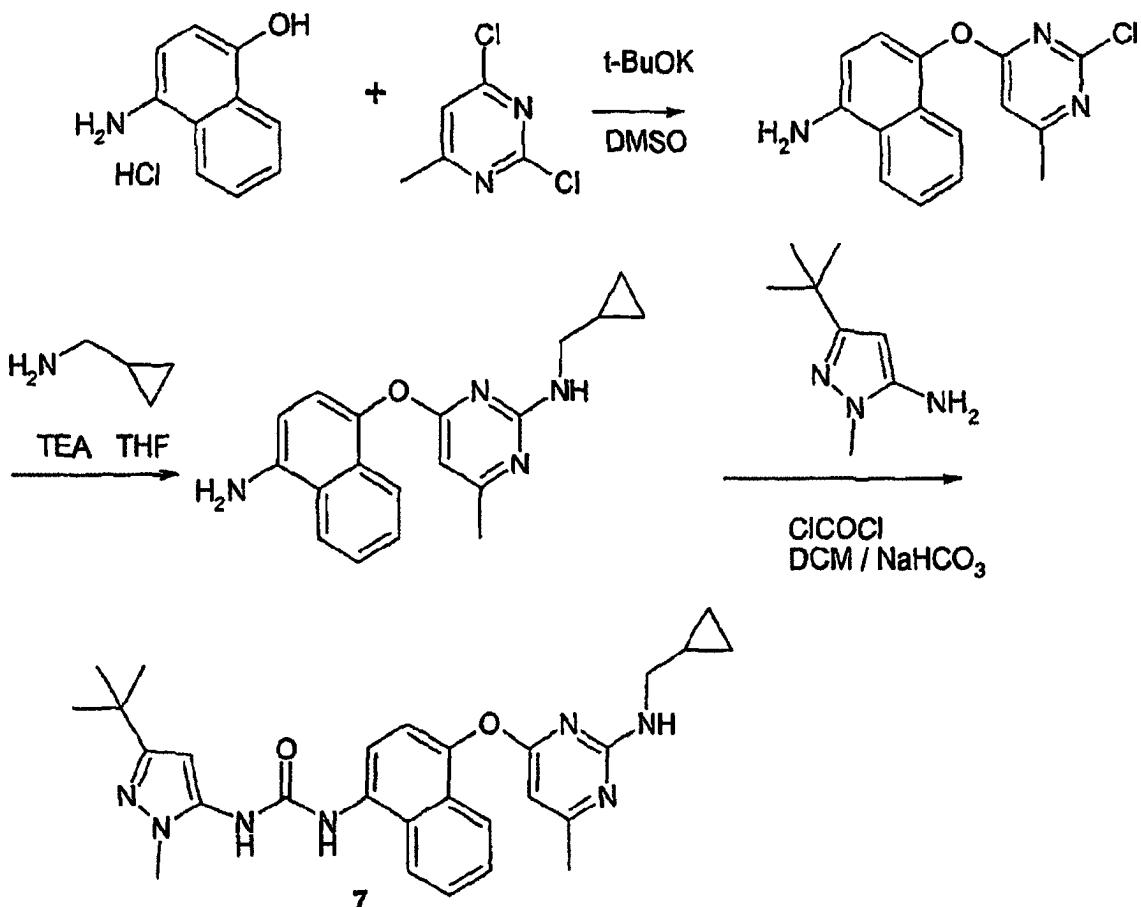
Beispiel 6: Synthese von 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethylamino)pyrimidin-4-yl-oxy]naphthalin-1-yl}harnstoff



[0067] 3-Amino-5-tert-butyl-2-(p-tolyl)-2H-pyrazol (2,39 g, 9,00 mMol, 1 Äq.) wurde in 35 ml Methylenchlorid gelöst und 35 ml gesättigtes wässriges NaHCO₃ wurde zugegeben. Die zweiphasige Mischung wurde gerührt, bis sämtlicher Feststoff vollständig gelöst war und wurde dann auf 0°C abgekühlt. Die organische Schicht wurde dann über eine Spritze in einer Portion mit Phosgen behandelt, während nicht gerührt wurde (15,8 ml einer 20%igen Toluollösung, 31,5 mMol, 3,5 Äq.). Die resultierende Mischung wurde bei 0°C für 1 Stunde stark gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und filtriert. Das Methylenchlorid wurde im Vakuum entfernt und das resultierende Isocyanat in Toluol mit einer Lösung von Aminonaphthylchloropyrimidylether-Zwischenprodukt (siehe Beispiel 4)(2,45 g, 9,0 mMol, 1,0 Äq.) in 40 ml wasserfreiem THF behandelt. Die Mischung wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von 0–10% MeOH in Methylenchlorid, gefolgt von Umkristallisieren aus Ether, gereinigt und lieferte 1,90 g (40%) des Harnstoff-Zwischenprodukts.

[0068] Cyclopropanmethylamin (0,012 ml, 0,13 mMol), Triethylamin (0,019 ml, 0,13 mMol) und das obige Harnstoff-Zwischenprodukt (70 mg, 0,13 mMol) wurden in 1,5 ml wasserfreiem THF in einem verschlossenen Röhrchen vereinigt. Die Mischung wurde in einem Ölbad bei 70°C 12 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rest durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von 0–10% MeOH in Methylenchlorid gereinigt. Präparative Umkehrphasen-HPLC er gab schließlich 11 mg der Verbindung des Titels (15% Ausbeute).

Beispiel 7: Synthese von 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl-oxy]naphthalin-1-yl}harnstoff



[0069] 4-Amino-1-naphtholhydrochlorid (4,00 g, 18,4 mMol, 1,0 Äq.) wurde in 25 ml wasserfreiem DMSO gelöst, dann mit Kalium-tert-butoxid (4,13 g, 36,8 mMol, 2,0 Äq.) behandelt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wurde dann über eine Kanüle zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-6-methylpyrimidin (3,00 g, 18,4 mMol, 1,0 Äq.) in 10 ml wasserfreiem DMSO zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde in einem Ölbad bei 70°C erhitzt und 2,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Teil zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das 4-Aminonaphthoxy-2-chlor-6-methylpyrimidin wurde durch Säulenchromatographie auf Siliakgel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von 0–60% EtOAc in Hexan gereinigt und lieferte 4,68 g (89%).

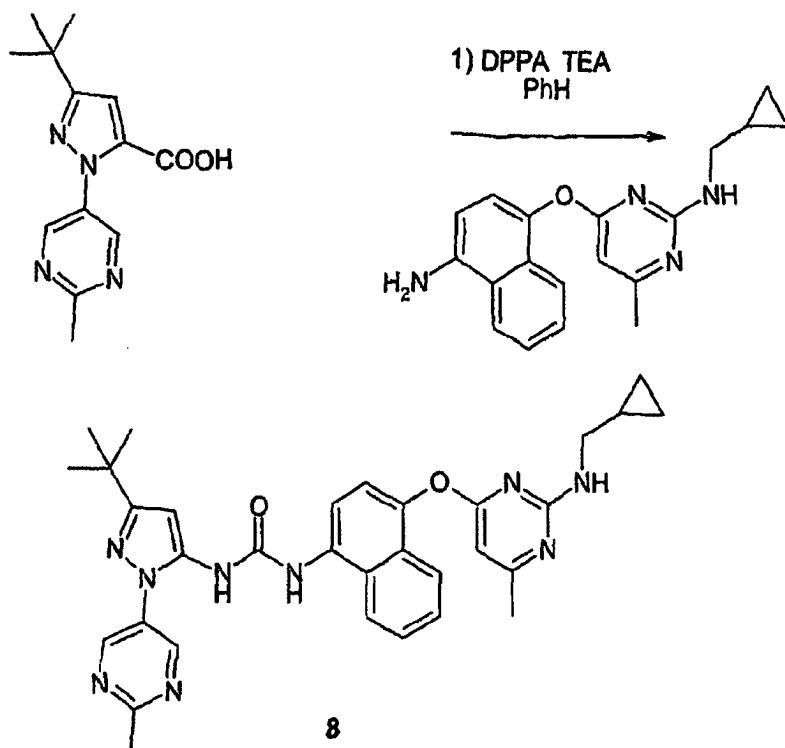
[0070] 4-Aminonaphthoxy-2-chlor-6-methylpyrimidin (1,00 g, 3,5 mMol), Cyclopropanmethylamin (0,30 ml, 3,5 mMol) und Triethylamin (0,49 ml, 3,5 mMol) wurden in 10 ml wasserfreiem THF in einem verschlossenen Röhrchen kombiniert. Die Mischung wurde in ein Ölbad bei 70°C gegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und der wässrige Teil einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Salzlauge gewaschen, dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Siliakgel unter Verwendung von 0–10% MeOH in Methylenechlorid gereinigt und lieferte 504 mg (45%) des gewünschten Cyclopropylmethylaminopyrimidinethers.

[0071] 3-Amino-5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol (90 mg, 0,59 mMol, 1,0 Äq.) wurde in 2,0 ml Methylenchlorid gelöst und 2,0 ml gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung wurde zugegeben. Die zweiphasige Mischung wurde auf 0°C abgekühlt, dann wurde die organische Schicht über eine Spritze in einer Portion mit Phosgen behandelt, während nicht gerührt wurde (1,03 ml einer 20%igen Toluollösung, 2,06 mMol, 3,5 Äq.). Die resultierende Mischung wurde bei 0°C für 1 Stunde stark gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Methylenchlorid wurde im Vakuum entfernt und das Isocyanat in Toluol mit einer Lösung des Cyclopropylmethylaminopyrimidinethers von oben (189 mg, 0,59 mMol, 1,0 Äq.) in

4,0 ml wasserfreiem THF behandelt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Harnstoffprodukt wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von 20–65% EtOAc in Hexan, gefolgt von Umkristallisation aus Ether gereinigt und lieferte 165 mg (56%) der Verbindung des Titels.

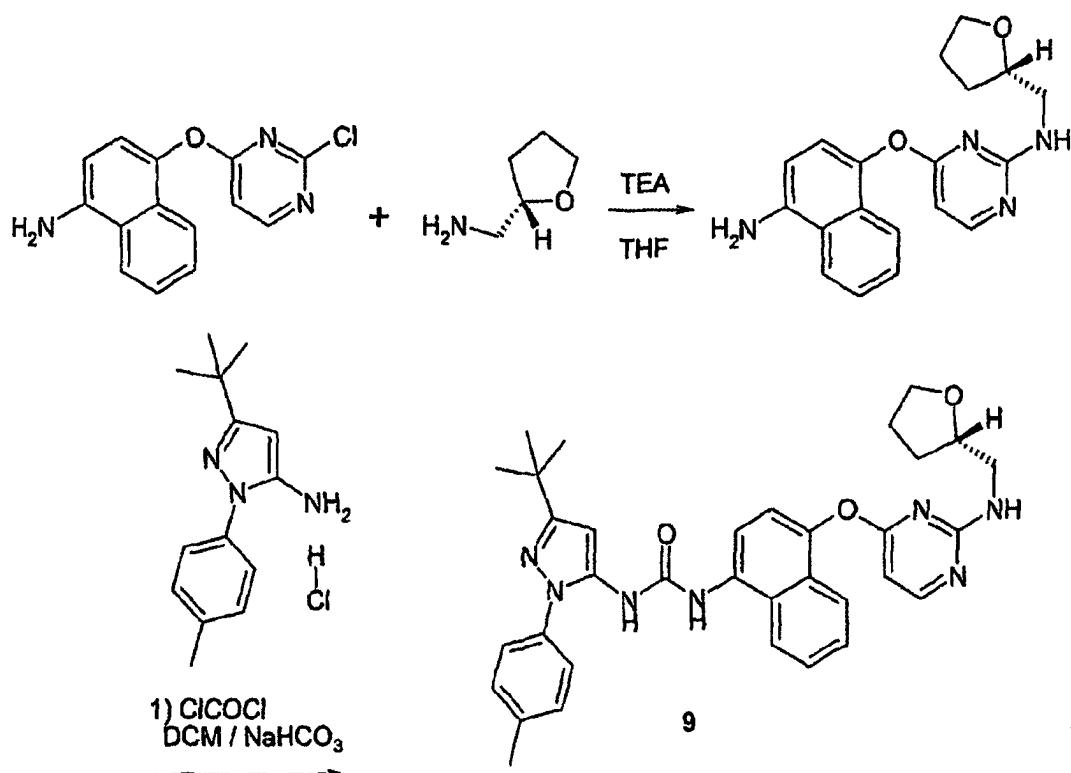
Beispiel 8: Synthese von

1-[5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(cyclopropylmethylamino)-6-methylpyrimidin-4-yl-oxy]naphthalin-1-yl}harnstoff



[0072] 5-tert-Butyl-2-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure (100 mg, 0,38 mMol, 1 Äq.), DPPA (0,12 ml, 0,57 mMol, 1,5 Äq.) und Triethylamin (0,09 ml, 0,65 mMol, 1,7 Äq.) wurden in 5,0 ml Benzol kombiniert, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde in einen Scheidetrichter transferiert und zweimal mit 10 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Sie wurde ebenfalls einmal mit Salzlauge gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4), filtriert und dann in ein verschlossenes Röhrchen in Gegenwart des Naphthylamin-Zwischenprodukts (123 mg, 0,38 mMol, 1,0 Äq.) transferiert. Ein wenig Benzol und Methylenechlorid (jeweils ~1 ml) wurden zugegeben, um die Auflösung der Reagenzien zu unterstützen. Das verschlossene Röhrchen wurde in ein Ölbad bei 90°C gegeben und 12 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das rohe Material wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von EtOAc in Hexan-Eluierungsmischung gereinigt. Umkristallisation aus Acetonitril ergab 142 mg der Verbindung des Titels als weißen Feststoff.

Beispiel 9: Synthese von
1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)amino]pyrimidin-4-yl-oxy}napht
halin-1-yl)harnstoff (beide Enantiomere)



[0073] Aminonaphthylchloropyrimidylether-Zwischenprodukt (siehe Beispiel 4)(338 mg, 1,24 mMol, 1,0 Äq.) wurde in 3,5 ml wasserfreiem THF in einem verschlossenen Röhrchen gelöst und mit Triethylamin (0,18 ml, 1,30 mMol) und (S)-Tetrahydrofurfurylamin (0,13 ml, 1,24 mMol) behandelt. Die Mischung wurde 18 Stunden auf 75°C erhitzt. Die rohe Lösung des Produkts wurde dann abgekühlt und zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die abgetrennte organische Schicht wurde mit Salzlauge gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von MeOH in Methylenechlorid gereinigt und lieferte das gewünschte Tetrahydrofuranyl methylamino-pyrimidinether-Zwischenprodukt als pinkfarbenen Schaum (278 mg, 66%).

[0074] In einer ähnlichen Art und Weise liefert das (R)-Enantiomer von Tetrahydrofurfurylamin (0,13 ml) das entgegengesetzte Enantiomer in 76%iger Ausbeute.

[0075] 3-Amino-5-tert-butyl-2-(p-tolyl)-2H-pyrazolhydrochlorid (59 mg, 0,22 mMol, 1 Äq.) wurde in 12 ml Methylenchlorid gelöst und 12 ml gesättigte wässrige NaHCO_3 wurde zugegeben. Die zweiphasige Mischung wurde gerührt, bis sämtlicher Feststoff vollständig gelöst war, und auf 0°C abgekühlt. Die organische Schicht wurde dann über eine Spritze in einer Portion mit Phosgen behandelt, während nicht gerührt wurde (0,40 ml einer 20%igen Lösung in Toluol, 0,78 mMol, 3,5 Äq.). Die resultierende Mischung wurde für 0,5 Stunden bei 0°C stark gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Methylenchlorid wurde im Vakuum entfernt, und das resultierende Isocyanat in Toluol wurde mit einer Lösung des obigen Tetrahydrofuranyl methylamino-pyrimidinether-Zwischenprodukts (75 mg, 0,22 mMol, 1,0 Äq.) in 4 ml wasserfreiem THF behandelt. Die Mischung wurde 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Harnstoff-Produkt wurde durch Säulenchromatographie über Silikagel unter Verwendung von Eluierungsmischungen von 0–10% MeOH in Methylenechlorid gereinigt, um 112 mg der Verbindung des Titels [(S)-Enantiomer] als hell-pinkfarbenen Schaum zu ergeben. Weitere Reinigung durch präparative Umkehrphasen-HPLC ergab 44 mg der Verbindung des Titels als reinen gelben Schaum.

[0076] Die Synthese des (R)-Enantiomers wurde nach exakt demselben Verfahren wie oben angegeben, unter Verwendung des entgegengesetzten Enantiomers des Zwischenprodukts des Tetrahydrofuranyl methylamino-pyrimidinether-Zwischenprodukts erreicht.

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

Inhibierung der TNF-Produktion in THP-Zellen

[0077] Die Inhibierung der Cytokin-Produktion kann durch Messung der Inhibierung von TNF α in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen (beispielsweise, siehe W. Prichett et al., 1995, J. Inflammation, 45, 97) beobachtet werden. Sämtliche Zellen und Reagenzien wurden in RPMI 1640 mit Phenol-Rot und L-Glutamin, ergänzt mit zusätzlichem L-Glutamin (insgesamt: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (jeweils 50 Einheiten/ml) und fötalem Rinderserum (FBS, 3%) (GIBCO, sämtlich Endkonzentrationen) verdünnt. Tests wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt; nur die Testverbindungspräparation war nicht steril. Die anfänglichen Vorratslösungen wurden in DMSO hergestellt, gefolgt von Verdünnung in RPMI 1640, 2-fach höher als die gewünschte Endtest-Konzentration. Konfluente THP.1-Zellen (2×10^6 Zellen/ml, Endkonzentration; American Type Culture Company, Rockville, MD) wurden zu Kulturplatten mit rundem Boden aus Propylen mit 96 Vertiefungen (Costar 3790; steril), enthaltend 125 μ l Testverbindung (2-fach konzentriert) oder DMSO-Vehikel (Kontrollen, Blindproben) zugegeben. Die DMSO-Konzentration überschritt 0,2% Endkonzentration nicht. Die Zellenmischung ließ man für 30 Minuten bei 37°C vorinkubieren, 5% CO₂ vor Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS; 1 μ g/ml endgültig; Siga L-2630, von E. coli-Serotyp 0111.B4; gelagert als 1 mg/ml-Vorrat in Endotoxin gescreentem destillierten H₂O bei -80°C). Blindproben (nicht stimuliert) erhielten H₂O-Vehikel; schließliches Inkubationsvolumen war 250 μ l. Übernacht-Inkubation (18 bis 24 Stunden) schritt wie oben beschrieben fort. Der Test wurde durch Zentrifugieren der Platten für 5 Minuten bei Raumtemperatur, 1600 UpM (400 \times g) beendet; die Überstände wurden in saubere Platten mit 96 Vertiefungen überführt und bei -80°C gelagert, bis auf Human-TNF α durch ein kommerziell erhältliches ELISA-Kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA) analysiert wurde. Die Daten wurden durch nicht-lineare Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Wirkungskurve unter Verwendung von SAS Software System (SAS Institute, Inc., Cary, NC) zu erzeugen. Der berechnete IC₅₀-Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine 50%ige Abnahme der maximalen TNF α -Produktion bewirkt.

[0078] Bevorzugte Verbindungen haben einen IC₅₀ < 10 μ M in diesem Test.

Inhibierung anderer Cytokine

[0079] Durch ähnliche Verfahren unter Verwendung von monozytischen Zellen aus peripherem Blut, geeigneten Stimuli und kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (oder anderen Verfahren der Detektion, wie Radioimmunoassay) für ein spezielles Cytokin kann die Inhibierung von IL-1 β , GM-CSF, IL-6 und IL-8 für bevorzugte Verbindungen gezeigt werden (beispielsweise, siehe J. C. Lee et al., 1988, Int. J. Immunopharmacol., 10, 835).

Patentansprüche

1. Verbindung, ausgewählt aus

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-pyridin-2-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-pyridin-2-carbonsäureethyramid;
 4-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-pyridin-2-carbonsäurediethylamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-[2-(2-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 4-(4-[3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-pyridin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäureethylamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-diethylaminomethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

lin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methyl-phenyl-amid;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl)-ethoxy}-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy}-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy}-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-pyridin-2-yl-ethyl-amino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-pyridin-2-carbonsäure-ethylamid;
 4-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-pyridin-2-carbonsäurediethylamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-piperidin-1-ylmethyl-pyridin-4-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-ethylamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-diethylaminomethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylphenylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
 2-[4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yl-oxy}-ethyl)-morpholin-2-yl]-N,N-di-methylacetamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-[2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harn-stoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxy-methyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-(1-phenyl-ethyl)-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harn-stoff;
 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphtha-lin-1-yl)-harnstoff;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-methylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-dimethylamid;
 4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy}-ethyl)-morpholin-2-carbonsäure-phenylamid;
 2-{4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yl-oxy}-ethyl)-morpho-lin-2-yl]-N,N-dimethylacetamid;
 1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl)-harnstoff;
 1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]naphthalin-1-yl}-3-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-phenoxyethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-{2-[2-phenyl-ethyl]-morpholin-4-yl}-ethoxy)-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]-hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]-oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

4-(2-{4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;

4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;

4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuredimethylamid;

4-[2-(4-{3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäurephenylamid;

2-{4-[2-(4-{3-(5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido}-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-yl}-N,N-dimethylacetamid;

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

1-{4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-3-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-(4-{2-[2-(1-phenylethyl)-morpholin-4-yl]-ethoxy}-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]-hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]-oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-phenoxyethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

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

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]-hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2-thiazol-2-yl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-{4-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]-oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl}-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl}-harnstoff und

1-(5-tert-Butyl-2-{2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-naphthalin-1-yl}-harnstoff

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Salze hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-[2-(1-phenyl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy)-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-[2-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-pyrimidin-4-yloxy]-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(4-[2-(1-pyridin-2-yl-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-ethoxy)-naphthalin-1-yl)-harnstoff;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-pyridin-2-carbonsäureethyramid;

4-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-pyridin)-2-carbonsäurediethylamid;

4-(4-[3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-pyridin-2-carbonsuramethyl-phenyl-amid;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-morpholin-2-carbonsäureethyramid;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-morpholin-2-carbonsäuredimethylamid;

4-(2-[4-[3-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy]-ethyl)-morpholin-2-carbonsäurephenylamid;

4-[2-(4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethylamid;

4-[2-(4-[3-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuremethyl-phenyl-amid;

4-[2-(4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäuredimethylamid;

4-[2-(4-[3-(5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl)-ureido]-naphthalin-1-yloxy)-ethyl]-morpholin-2-carbonsäurephenylamid;

1-[4-[2-(2-Benzyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl]-3-[5-tert-butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methyl-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-[5-tert-Butyl-2-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-3-[4-[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethoxy]-naphthalin-1-yl]-harnstoff;

1-(5-tert-Butyl-2-[2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-[4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl]-naphthalin-1-yl)-harnstoff; und

1-(5-tert-Butyl-2-[2-methyl-pyrimidin-5-yl)-3-[4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl]-naphthalin-1-yl)-harnstoff

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Salze hiervon.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 und ein oder mehr pharmazeutisch akzeptable Träger und/oder Hilfsstoffe.

4. Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, ausgewählt aus rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, Osteoarthritis, Crohnscher Krankheit, Colitis ulcerosa, Psoriasis und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung.

5. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, ausgewählt aus rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung, Osteoarthritis, Crohnscher Krankheit, Colitis ulcerosa, Psoriasis und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen