



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt



(10) **DE 698 30 513 T2 2006.03.16**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 042 305 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 30 513.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/27265

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 964 221.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/032463

(86) PCT-Anmeldetag: 22.12.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.10.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16.03.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 273/00 (2006.01)**

*C07D 275/00 (2006.01)*

*A61K 31/17 (2006.01)*

*C07D 333/20 (2006.01)*

*C07D 233/70 (2006.01)*

*C07D 213/70 (2006.01)*

*C07D 209/88 (2006.01)*

*C07C 317/42 (2006.01)*

*C07C 275/36 (2006.01)*

*C07C 205/57 (2006.01)*

*A61K 31/44 (2006.01)*

*A61K 31/535 (2006.01)*

(30) Unionspriorität:

995749 22.12.1997 US

(73) Patentinhaber:

Bayer Pharmaceuticals Corp., West Haven, Conn.,  
US

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

MILLER, Scott, Exton, US; OSTERHOUT, Martin,  
Raleigh, US; DUMAS, Jacques, Orange, US;  
KHIRE, Uday, Hamden, US; LOWINGER, Bruno,  
Timothy, Hyogo 662-0046, JP; RIEDL, Bernd,  
42329 Wuppertal, DE; SCOTT, J., William, Guilford,  
US; SMITH, A., Roger, Madison, US; WOOD, E., Jill,  
Hamden, US; GUNN, David, Hamden, US;  
HATOUM-MOKDAD, Holia, Hamden, US;  
RODRIGUEZ, Mareli, Guilford, US; SIBLEY,  
Robert, North Haven, US; WANG, Ming, Stamford,  
US; TURNER, Tiffany, Pittsburgh, US; BRENNAN,  
Catherine, Milford, US

(54) Bezeichnung: **HEMMUNG DER p38 KINASE UNTER VERWENDUNG VON SYMMETRISCHEN UND ASYMMETRISCHEN DIPHENYLHARNSTOFFEN**

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****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Diese Erfindung betrifft die Verwendung einer Gruppe von Arylharnstoffen zur Behandlung von zyto-kinvermittelten Krankheiten und durch proteolytische Enzyme vermittelten Krankheiten und pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in einer derartigen Therapie.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Zwei Klassen von Effektmolekülen, die kritisch für die Progression von rheumatoider Arthritis sind, sind proinflammatorische Zytokine und gewebeabbauende Proteasen. Kürzlich wurde eine Familie von Kinasen beschrieben, die wesentlich zur Kontrolle der Transkription und Translation der Strukturgene beiträgt, die für diese Effektmoleküle kodieren.

**[0003]** Die Familie mitogenaktivierter Protein-(MAP)-Kinasen besteht aus einer Reihe von strukturverwandten prolingerichteten Serin/Threoninkinasen, die entweder durch Wachstumsfaktoren (wie zum Beispiel EGF) und Phorbolester (ERK) oder durch IL-1, TNF $\alpha$  oder Stress (p38, JNK) aktiviert werden. Die MAP-Kinasen sind für die Aktivierung einer großen Vielfalt von Transkriptionsfaktoren und Proteinen verantwortlich, die in die transkriptionelle Kontrolle der Zytokinproduktion involviert sind. Ein Paar neuer Proteinkinasen, die in die Regulation der Zytokinsynthese involviert sind, wurde kürzlich durch eine Gruppe von SmithKline Beecham beschrieben (Lee et al. Nature 1994, 372, 739). Diese Enzyme wurden basierend auf ihrer Affinität isoliert, an eine Klasse von Verbindungen zu binden, die von SKB CSAID (cytokine suppressive anti-inflammatory drugs, zytokinsuppressive antientzündliche Medikamente) genannt wurden. Es wurde gezeigt, dass die CSAID, bizyklische Pyridinylimidazole, eine zytokininhitorische Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo haben. Die isolierten Enzyme CSBP-1 und -2 (CSAID-Bindeproteine 1 und 2) wurden kloniert und exprimiert. Über ein murines Homolog von CSBP-2, p38, wurde ebenso berichtet (Han et al. Science 1994, 265, 808).

**[0004]** Frühe Studien legten nahe, dass CSAID durch Stören von translationellen m-RNA-Ereignissen während der Zytokinbiosynthese funktionieren. Es wurde gezeigt, dass eine Inhibition von p38 sowohl die Zytokinproduktion (z. B. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) als auch die Produktion proteolytischer Enzyme (z. B. MMP-1, MMP-3) in vitro und/oder in vivo inhibiert.

**[0005]** Klinische Studien haben die TNF $\alpha$ -Produktion und/oder das Signalling mit einer Anzahl von Krankheiten verknüpft, einschließlich rheumatoide Arthritis (Maini. J. Royal Coll. Physicians London 1996, 30, 344). Des Weiteren wurden übermäßige Spiegel von TNF $\alpha$  mit einer großen Vielfalt von entzündlichen und/oder immunmodulatorischen Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich akutes rheumatisches Fieber (Yegin et al. Lancet 1997, 349, 170), Knochenresorption (Pacifici et al. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1997, 82, 29), postmenopausale Osteoporose (Pacifici et al. J. Bone Mineral Res. 1996, 11, 1043), Sepsis (Blackwell et al. Br. J. Anaesth. 1996, 77, 110), gramnegative Sepsis (Debets et al. Prog. Clin. Biol. Res. 1989, 308, 463), septischen Schock (Tracey et al. Nature 1987, 330, 662; Girardin et al. New England J. Med. 1988, 319, 397), endotoxischen Schock (Beutler et al. Science 1985, 229, 869; Ashkenasi et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1991, 88, 10535), toxisches Schocksyndrom (Saha et al. J. Immunol. 1996, 157, 3869; Lina et al. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996, 13, 81), systemisches entzündliches Antwortsyndrom (Anon. Crit. Care Med. 1992, 20, 864), entzündliche Darmerkrankungen (Stokkers et al. J. Inflamm. 1995-6, 47, 97) einschließlich die Crohn-sche Krankheit (van Deventer et al. Aliment. Pharmacol. Therapeu. 1996, 10 (Suppl. 2), 107; van Dullemen et al. Gastroenterology 1995, 109, 129) und ulcerative Kolitis (Masuda et al. J. Clin. Lab. Immunol. 1995, 46, 111), Jarisch-Herxheimer-Reaktionen (Fekade et al. New England J. Med. 1996, 335, 311), Asthma (Amrani et al. Rev. Malad. Respir 1996, 13, 539), Schocklunge (Roten et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 143, 590; Suter et al. Am. Rev. Respir Dis. 1992, 145, 1016), akute fibrotische Lungenerkrankungen (Pan et al. Pathol. Int. 1996, 46, 91), Lungensarkoidose (Ishioka et al. Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis. 1996, 13, 139), allergische Atemwegserkrankungen (Casale et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 15, 35), Silikose (Gossart et al. J. Immunol 1996, 156, 1540; Vanhee et al. Eur. Respir J. 1995, 8, 834), Pneumokoniose von Kohlenarbeitern (Borm et al. Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 1589), Alveolarverletzungen (Horinouchi et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1996, 14, 1044), Leberversagen (Gantner et al. J. Pharmacol. Exp. Therap. 1997, 280, 53), Lebererkrankungen während akuter Entzündung (Kim et al. J. Biol. Chem. 1997, 272, 1402), schwere alkoholische Hepatitis (Bird et al. Ann. Intern. Med. 1990, 112, 917), Malaria (Grau et al. Immunol. Rev. 1989, 112, 49; Taverne et al. Parasitol. Today 1996, 12, 290) einschließlich Plasmodium-falciparum-Malaria (Perlmann et al. Infect. Immunit. 1997, 65, 116) und cerebrale Malaria (Rudin et al. Am. J. Pathol. 1997, 150, 257), nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus (non-insulindependent diabetes mellitus NIDDM; Stephens et al. J. Biol. Chem.

1997, 272, 971; Ofei et al. Diabetes 1996, 45, 881), kongestive Herzinsuffizienz (Doyama et al. Int. J. Cardiol. 1996, 54, 217; McMurray et al. Br. Heart J. 1991, 66, 356), Schaden nach Herzerkrankungen (Malkiel et al. Mol. Med. Today 1996, 2, 336), Atherosklerose (Parums et al. J. Pathol. 1996, 179, A46), Alzheimersche Krankheit (Fagarasan et al. Brain Res. 1996, 723, 231, Aisen et al. Gerontology 1997, 43, 143), akute Enzephalitis (Ichiyama et al. J. Neurol. 1996, 243, 457), Gehirnverletzungen (Cannon et al. Crit. Care Med. 1992, 20, 1414; Hansbrough et al. Surg. Clin. N. Am. 1987, 67, 69; Marano et al. Surg. Gynecol. Obstetr. 1990, 170, 32), multiple Sklerose (M.S., Coyle. Adv. Neuroimmunol. 1996, 6, 143; Matusevicius et al. J. Neuroimmunol. 1996, 66, 115) einschließend Demyelination und Oligodendrozytenverlust bei multipler Sklerose (Brosnan et al. Brain Pathol. 1996, 6, 243), fortgeschrittenen Krebs (MucWierzon et al. J. Biol. Regulators Homeostatic Agents 1996, 10, 25), lymphoide Malignitäten (Levy et al. Crit. Rev. Immunol. 1996, 16, 31), Pankreatitis (Exley et al. Gut 1992, 33, 1126) einschließend systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis (McKay et al. Br. J. Surg. 1996, 83, 919), verminderte Wundheilung bei Infektionsentzündung und Krebs (Buck et al. Am. J. Pathol. 1996, 149, 195), Myelodysplastische Syndrome (Raza et al. Int. J. Hematol. 1996, 63, 265), systemischen Lupus erythematosus (Maury et al. Arthritis Rheum. 1989, 32, 146), Gallenzirrhose (Miller et al. Am. J. Gastroenterolog. 1992, 87, 465), Darmnekrose (Sun et al. J. Clin. Invest. 1988, 81, 1328), Psoriasis (Christophers. Austr. J. Dermatol. 1996, 37, S4), Strahlungsverletzungen (Redlich et al. J. Immunol. 1996, 157, 1705) und Toxizität nach Verabreichung von monoklonalen Antikörpern wie zum Beispiel OKT3 (Brod et al. Neurology 1996, 46, 1633). THF $\alpha$ -Spiegel wurden ebenso zu Transplantatabstoßungen (Piguet et al. Immunol. Ser. 1992, 56, 409) in Beziehung gesetzt, einschließend Reperfusionsverletzungen (Colletti et al. J. Clin. Invest. 1989, 85, 1333) und Homotransplantatabstoßungen einschließend derjenigen der Niere (Maury et al. J. Exp. Med. 1987, 166, 1132), Leber (Imagawa et al. Transplantation 1990, 50, 219), Herz (Bolling et al. Transplantation 1992, 53, 283) und Haut (Stevens et al. Transplant. Proc. 1990, 22, 1924), Homotransplantatabstoßung der Lunge (Grossman et al. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 1989, 9, 153) einschließend chronische Homotransplantatabstoßung der Lunge (obliterative Bronchitis; LoCicero et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990, 99, 1059), als auch Komplikationen aufgrund eines vollständigen Hüftersatzes (Cirino et al. Life Sci. 1996, 59, 86). THF $\alpha$  wurde ebenso mit Infektionskrankheiten in Verbindung gebracht (Zusammenfassung: Beutler et al. Crit. Care Med. 1993, 21, 5423; Degre, Biotherapy 1996, 8, 219) einschließlich Tuberkulose (Rook et al. Med. Malad. Infect. 1996, 26, 904), Helicobacter-pylori-Infektion während einer Ulcus-pepticum-Erkrankung (Beales et al. Gastroenterology 1997, 112, 136), Chagas-Krankheit, die von einer Trypanosoma-cruzi-Infektion herrührt (Chandrasekar et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 223, 365), Wirkungen von Shiga-ähnlichem Toxin, die von einer E.-coli-Infektion herrühren (Harel et al. J. Clin. Invest. 1992, 56, 40), Wirkungen von Enterotoxin A, die von einer Staphylococcus-Infektion herrühren (Fischer et al. J. Immunol. 1990, 144, 4663), Meningokokkeninfektion (Waage et al. Lancet 1987, 355; Ossege et al. J. Neurolog. Sci. 1996, 144, 1), und Infektionen mit Borrelia burgdorferi (Brandt et al. Infect. Immunol. 1990, 58, 983), Treponema pallidum (Chamberlin et al. Infect. Immunol. 1989, 57, 2872), Cytomegalievirus (CMV; Geist et al. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, 31), Influenzavirus (Beutler et al. Clin. Res. 1986, 34, 491a), Sendaivirus (Goldfield et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1989, 87, 1490), Theilers Encephalomyelitisvirus (Sierra et al. Immunology 1993, 78, 399), und dem Humanimmundefizienzvirus (HIV, Poli. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 1990, 87, 782; Vyakaram et al. AIDS 1990, 4, 21; Badley et al. J. Exp. Med. 1997, 185, 55).

**[0006]** Weil eine Inhibition von p38 zu einer Inhibition der TNF $\alpha$ -Produktion führt, sind p38-Inhibitoren zur Behandlung der oben aufgeführten Krankheiten verwendbar.

**[0007]** Es wird angenommen, dass eine Anzahl von Krankheiten durch einen Überschuß oder eine unerwünschte matrixzerstörende Metalloprotease-(MMP)-Aktivität oder durch ein Ungleichgewicht im Verhältnis der MMP zu den Gewebeinhibitoren der Metalloproteininasen (TIMPs) vermittelt wird. Diese schließen Osteoarthritis (Woessner et al. J. Biol. Chem. 1984, 259, 3633), rheumatoide Arthritis (Mullins et al. Biochim. Biophys. Acta 1983, 695, 117; Woolley et al. Arthritis Rheum. 1977, 20, 1231; Gravallese et al. Arthritis Rheum. 1991, 34, 1076), septische Arthritis (Williams et al. Arthritis Rheum. 1990, 33, 533), Tumormetastasen (Reich et al. Cancer Res. 1988, 48, 3307; Matrisian et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA 1986, 83, 9413), Parodontosen (Overall et al. J. Periodontal Res. 1987, 22, 81), Hornhautulzeration (Burns et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1989, 30, 1569), Proteinurie (Baricos et al. Biochem. J. 1988, 254, 609), Koronarthrombose durch Zerreiß von atherosklerotischen Plaques (Henney et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA 1991, 88, 8154), aneurysmale Aortenkrankheit (Vine et al. Clin. Sci. 1991, 81, 233), Geburtenkontrolle (Woessner et al., Steroids 1989, 54, 491), dystrophobische Epidermolysis bullosa (Kronberger et al. J. Invest. Dermatol. 1982, 79, 208), degenerativen Knorpelverlust nach traumatischer Gelenkverletzung, durch MMP-Aktivität vermittelte Osteopenie, temporo-mandibulare Gelenkerkrankung und Demyelinisationskrankheiten des Nervensystems (Chantry et al. J. Neurochem. 1988, 50, 688) ein.

**[0008]** Weil eine Inhibition von p38 zu einer Inhibition der MMP-Produktion führt, sind p38-Inhibitoren zur Be-

handlung der oben aufgeführten Krankheiten verwendbar.

**[0009]** Inhibitoren von p38 sind in Tiermodellen der TNF $\alpha$ -Produktion aktiv, die ein murines Lipopolysaccharid-(LPS)-Modell der TNF $\alpha$ -Produktion einschließen. Inhibitoren von p38 sind in einer Anzahl von Standardtiermodellen entzündlicher Erkrankungen aktiv, die carrageeninduziertes Ödem in der Rattenpfote, arachidonsäureinduziertes Ödem in der Rattenpfote, arachidonsäureinduzierte Peritonitis in der Maus, Resorption der langen Knochen im Rattenfötus, murine Typ-II-kollageninduzierte Arthritis und durch Freunds Adjuvans induzierte Arthritis in der Ratte einschließen. Daher sind Inhibitoren von p38 zur Behandlung von Krankheiten verwendbar, die durch eines oder mehrere der oben erwähnten Zytokine und/oder proteolytischen Enzyme vermittelt werden.

**[0010]** Der Bedarf neuer Therapien ist im Falle von arthritischen Erkrankungen besonders bedeutend. Die primäre behindernde Wirkung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und septischer Arthritis ist der progressive Verlust der Gelenkknorpel und dadurch der Verlust der normalen Gelenkfunktion. Kein pharmazeutisches Mittel auf dem Markt ist in der Lage, diesen langsamem Knorpelverlust zu verhindern, obwohl nichtsteroide anti entzündliche Medikamente (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) gegeben wurden, um Schmerz und Schwellung zu bekämpfen. Das Endergebniss dieser Erkrankung ist der vollständige Verlust der Gelenkfunktion, der nur durch Gelenkersatzchirurgie behandelbar ist. P38-Inhibitoren halten die Progression des Knorpelverlustes an oder kehren die Progression des Knorpelverlustes um und erübrigen oder verzögern die chirurgische Intervention.

**[0011]** Mehrere Patente sind erschienen, die Polyarylimidazole und/oder Verbindungen beanspruchen, die Polyarylimidazole als Inhibitoren von p38 enthalten (zum Beispiel Lee et al. WO 95/07922; Adams et al. WO 95/02591, Adams et al. WO 95/13067; Adams et al. WO 95/31451). Es wurde berichtet, dass Arylimidazole an die Eisen(III)form von Cytochrom P450<sub>cam</sub> (Harris et al. Mol. Eng. 1995, 5, 143 und darin enthaltene Referenzen) komplexieren, was Bedenken verursachte, dass diese Verbindungen eine strukturbezogene Toxizität aufweisen können (Howard-Martin et al. Toxicol. Pathol. 1987, 15, 369). Daher verbleibt ein Bedarf für verbesserte p38-Inhibitoren.

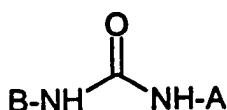
#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0012]** Diese Erfindung stellt Verbindungen bereit, die allgemein als Arylharnstoffe beschrieben werden, die sowohl Aryl- als auch Heteroarylanaloga einschließen, die p38-vermittelte Ereignisse inhibieren und dadurch die Produktion von Zytokinen (wie zum Beispiel TNF $\alpha$ , IL-1 und IL-8) und proteolytischen Enzymen (wie zum Beispiel MMP-1 und MMP-3) hemmen. Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung eines zytokinvermittelten Krankheitszustandes in Menschen oder Säugetieren bereit, wobei das Zytokin ein Zytokin ist, dessen Produktion durch p38 beeinflusst wird. Beispiele derartiger Zytokine schließen TNF $\alpha$ , IL-1 und IL-8 ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die Erfindung stellt ebenso ein Verfahren zur Behandlung eines proteasevermittelten Krankheitszustandes in Menschen oder Säugetieren bereit, wobei die Protease eine Protease ist, deren Produktion durch p38 beeinflusst wird. Beispiele derartiger Proteasen schließen Kollagenase (MMP-1) und Stromelysin (MMP-3) ein, sind aber nicht darauf beschränkt.

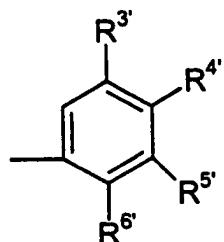
**[0013]** Dementsprechend sind diese Verbindungen als therapeutische Mittel für derartige akute und chronische entzündliche und/oder immunmodulatorische Krankheiten verwendbar wie rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, septische Arthritis, rheumatisches Fieber, Knochenresorption, postmenopausale Osteoporose, Sepsis, gramnegative Sepsis, septischer Schock, endotoxischer Schock, toxisches Schocksyndrom, systemisches entzündliches Antwortsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen einschließlich die Crohnsche Krankheit und ulcerative Kolitis, Jarisch-Herxheimer-Reaktionen, Asthma, Schocklunge, akute fibrotische Lungenerkrankungen, Lungensarkoidose, allergische Atemwegserkrankungen, Silikose, Pneumokoniose von Kohlenarbeitern, Alveolarverletzungen, Leberversagen, Lebererkrankungen während akuter Entzündung, schwere alkoholische Hepatitis, Malaria einschließlich Plasmodium-falciparum-Malaria und cerebrale Malaria, nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus NIDDM), kongestive Herzinsuffizienz, Schaden nach Herzerkrankungen, Atherosklerose, Alzheimersche Krankheit, akute Enzephalitis, Gehirnverletzungen, multiple Sklerose einschließlich Demyelination und Oligodendrozytenverlust bei multipler Sklerose, fortgeschrittener Krebs, lymphoide Malignitäten, Tumormetastasen, Pankreatitis einschließlich systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis, verminderte Wundheilung bei Infektionen, Entzündungen und Krebs, Parodontose, Hornhautulzeration, Proteinurie, Myelodysplastische Syndrome, systemischer Lupus erythematosus, Gallenzirrhose, Darmnekrose, Psoriasis, Strahlungsverletzungen, Toxizität nach Verabreichung von monoklonalen Antikörpern wie zum Beispiel OKT3, Transplantatabstoßungen einschließlich Reperfusionsverletzungen und Homotransplantatabstoßungen einschließlich Nieren-, Leber-, Herz- und Hauthomotransplantatabstoßun-

gen, Homotransplantatabstoßung der Lunge einschließend chronische Homotransplantatabstoßung der Lunge (obliterative Bronchitis) als auch Komplikationen aufgrund eines vollständigen Hüftersatzes, und Infektionskrankheiten einschließend Tuberkulose, Helicobacter-pylori-Infektion während einer Ulcuspepticum-Erkrankung, Chagas-Krankheit, die von einer Trypanosoma-cruzi-Infektion herrührt, Wirkungen von Shiga-ähnlichem Toxin, die von einer E.-coli-Infektion herrühren, Wirkungen von Enterotoxin A, die von einer Staphylococcus-Infektion herrühren, Meningokokkeninfektion und Infektionen mit Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Cytomegalievirus, Influenzavirus, Theilers Encephalomyelitisvirus und dem Humanimmundefizienzvirus (HIV).

**[0014]** Daher stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen bereit, die allgemein als Arylharnstoffe einschließlich sowohl Aryl- als auch Heteroarylanaloga, die den p38-Weg inhibieren, beschrieben sind. Die Erfindung stellt ebenso ein Verfahren zur Behandlung von p38-vermittelten Krankheitszuständen in Menschen oder Säugetieren bereit, z. B. von Krankheitszuständen, die durch ein oder mehrere Zytokine oder proteolytische Enzyme vermittelt werden, die durch einen p38-vermittelten Prozeß gebildet und/oder aktiviert werden. Daher ist die Erfindung auf die Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin A



ist, B ein substituierter oder unsubstituierter, bis zu tricyclischer Aryl- oder Heteroarylrest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer sechsgliedrigen aromatischen Struktur ist, welche 0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, worin B, falls substituiert, durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen bis zu Perhalogenen und W<sub>n</sub>, worin n 0-3 ist und jedes W unabhängig ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Heteroaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl und Q-Ar;

worin, falls W eine substituierte Gruppe ist, sie durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> und Halogen bis zu Perhalogenen;

worin jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt wird aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl und bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl;

worin Q -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>7</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>7</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(NR<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ist,

m = 1-3 und X<sup>a</sup> Halogen ist; und

Ar eine 5-10-gliedrige aromatische Struktur ist, die 0-2 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, welche unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen bis zu Perhalogenen und gegebenenfalls substituiert ist durch Z<sub>n-1</sub>, worin n<sub>1</sub> 0 bis 3 ist und jedes Z unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-NR<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl und substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl; worin der eine oder die mehreren Substituenten von Z ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenen; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenalkoxy; Halogen; NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> sind;

$R^{6'}$  H,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy, - $NHCOR^1$ ; - $NR^1COR^1$ ;  $NO_2$ ;



ist,

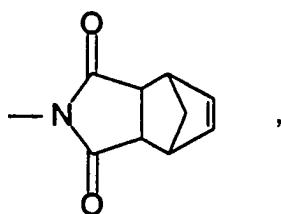
wobei eines von  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^{6'}$  -X-Y sein kann, oder zwei benachbarte  $R^4$ - $R^{6'}$  zusammen ein Aryl- oder Hetarylring mit 5-12 Atomen sein können, welcher gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-10}$ -Alkenyl,  $C_{1-10}$ -Alkanoyl,  $C_{6-12}$ -Aryl,  $C_{5-12}$ -Hetaryl, oder  $C_{6-12}$ -Aralkyl;

$R^1$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist, das gegebenenfalls durch Halogen bis zu Perhalogen substituiert ist;

$X$  - $CH_2$ -, -S-, - $N(CH_3)$ -, - $NHC(O)$ -, - $CH_2S$ -, - $S-CH_2$ -, - $C(O)$ -, oder -O- ist; und

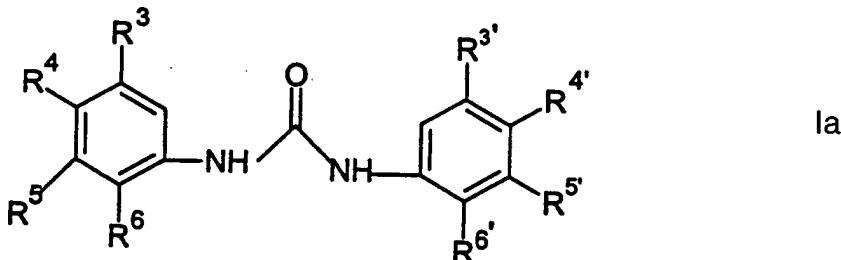
$X$  zusätzlich eine Einfachbindung ist, wenn Y Pyridyl ist;

Y Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Pyridon, Pyrazin, Benzodioxan, Benzopyridin, Pyrimidin oder Benzothiazol ist, jedes gegebenenfalls substituiert durch  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxy, Halogen, OH, - $SCH_3$  oder  $NO_2$  oder, wenn Y Phenyl ist, durch



oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer von Krebs verschiedenen Krankheit gerichtet, welche durch p38-Kinase vermittelt wird.

**[0015]** Vorzugsweise haben die Verbindungen der Formel I die Formel Ia



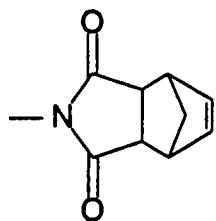
worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig H; Halogen;  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen;  $C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe oder Halogen bis zu Perhalogen,  $C_{6-12}$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-10}$ -Alkoxy oder Halogen,  $C_{5-12}$ -Hetaryl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy oder Halogen;  $NO_2$ ;  $SO_2CH_pX^{a_{3-p}}$ ; - $COOR^1$ ; - $OR'CONHR^1$ ; - $NHCOR^1$ ; - $SR^1$ ; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder  $C_{1-10}$ -Alkoxy;  $NH_2$ ; - $N(SO_2R^1)_2$ ; Furyloxy;



sind, wobei  $R'$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist; wobei zwei benachbarte  $R^3$ - $R^6$  zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5 bis 12 Atomen bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-10}$ -Alkenyl,  $C_{1-10}$ -Alkanoyl,  $C_{6-12}$ -Aryl,  $C_{5-12}$ -Hetaryl,  $C_{6-12}$ -Aralkyl,  $C_{6-12}$ -Alkaryl, Halogen; - $NR^1R^1$ ; - $NO_2$ ; - $CF_3$ ; - $COOR^1$ ; - $NHCOR^1$ ; -CN; - $CONR^1R^1$ ; - $SO_2R^2$ ; - $SOR^2$ ; - $SR^2$ ; worin  $R^1$  H oder  $C_{1-10}$ -Alkyl ist und  $R^2$   $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, ist, eines von  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$  -X-Y sein kann,  $R^7$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist, das gegebenenfalls durch Halogen bis zu Perhalogen substituiert ist;  $p$  0 oder 1 ist;  $X^a$  Halogen ist;

X -CH<sub>2</sub>-, -S-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>- -C(O)-, oder -O- ist; und

Y Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Pyridon, Pyrazin, Benzodioxan, Benzopyridin, Pyrimidin oder Benzothiazol ist, jedes gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, Halogen, oder NO<sub>2</sub> oder, wenn Y Phenyl ist, durch



mit der Maßgabe, dass, falls sowohl R<sup>3</sup> als auch R<sup>6</sup> H sind, eines von R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> nicht H ist.

**[0016]** Geeignete Heteroarylgruppen B schließen in Formel I aromatische Ringe mit 5–12 Kohlenstoffatomen oder Ringsysteme ein, die 1–3 Ringe enthalten, von denen wenigstens einer aromatisch ist, in dem ein oder mehrere, z. B. 1–4 Kohlenstoffatome in einem oder mehreren der Ringe durch Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, sind aber nicht darauf beschränkt. Jeder Ring hat typischerweise 3–7 Atome. Zum Beispiel kann B 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 4-Triazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isooxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-1,3-Oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl oder zusätzlich gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 3-Pyrryl, 3-Pyrazolyl, 2-thiazolyl oder 5-Thiazolyl etc. sein. Zum Beispiel kann B 4-Methylphenyl, 5-Methyl-2-thienyl, 4-Methyl-2-thienyl, 1-Methyl-3-pyrryl, 1-Methyl-3-pyrazolyl, 5-Methyl-2-thiazolyl oder 5-Methyl-1,2,4-Thiadiazol-2-yl sein.

**[0017]** Geeignete Alkylgruppen und Alkylanteile von Gruppen, z. B. Alkoxy etc. schließen durchweg Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, etc. ein, die alle geradkettigen und verzweigtkettigen Isomere wie zum Beispiel Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, etc. einschließen.

**[0018]** Geeignete Arylgruppen schließen zum Beispiel Phenyl und 1- und 2-Naphthyl ein.

**[0019]** Der Begriff "Cycloalkyl" wie hier verwendet bezieht sich auf cyclische Strukturen mit oder ohne Alkylsubstituenten, derartig, dass zum Beispiel "C<sub>4</sub>-Cycloalkyl" methylsubstituierte Cyclopropylgruppen als auch Cyclobutylgruppen einschließt. Der Begriff "Cycloalkyl" schließt ebenso gesättigte heterocyclische Gruppen ein.

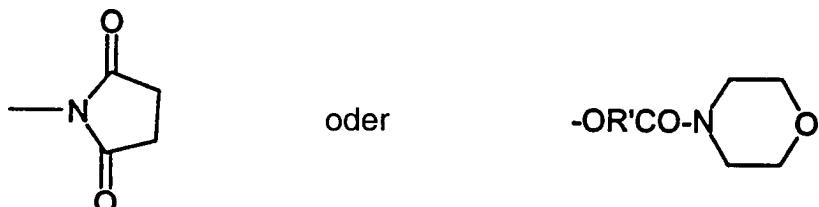
**[0020]** Geeignete Halogengruppen schließen F, Cl, Br, und/oder I ein, wobei eine Substitution von einer bis zur Per-Substitution (d. h. alle H-Atome auf einer Gruppe werden durch ein Halogenatom ersetzt) möglich ist, wenn eine Alkylgruppe durch Halogen substituiert ist, wobei eine gemischte Substitution von Halogenatomen auf einem gegebenen Rest ebenso möglich ist.

**[0021]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I schließen solche Verbindungen ein, worin R<sup>3</sup> H, Halogen oder C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>F, -SO<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ist, R<sup>4</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, Halogen oder NO<sub>2</sub> ist, R<sup>5</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, ist, R<sup>6</sup> H, Hydroxy, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe, -COOR<sup>1</sup>, -OR'CONHR<sup>1</sup>, -NHCOR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder C<sub>1-10</sub>-Alkoxy; NH<sub>2</sub>, -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy, Thiophen, Pyrrol oder methylsubstituiertes Pyrrol,

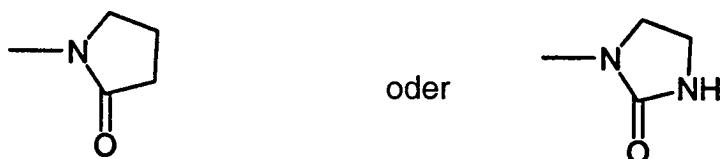


ist.

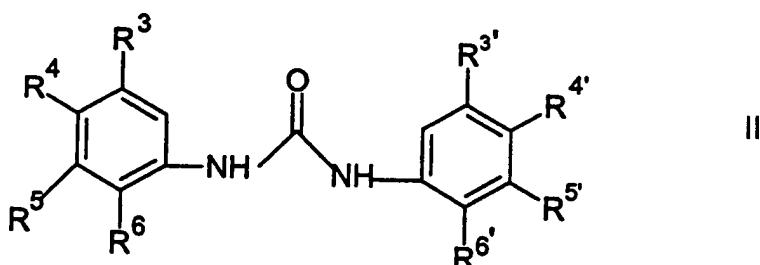
**[0022]** Vorzugsweise ist R<sup>3</sup> Cl, F, C<sub>4-5</sub>-verzweigtes Alkyl, -SO<sub>2</sub>F oder -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; und R<sup>6</sup> ist Hydroxy; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe; -COOR<sup>1</sup>; -OR'CONHR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -SR<sup>1</sup>; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder C<sub>1-10</sub>-Alkoxy; NH<sub>2</sub>; -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy,



Stärker bevorzugt ist R<sup>3</sup> t-Butyl oder CF<sub>3</sub> und R<sup>6</sup> ist -OCH<sub>3</sub>. Bevorzugt ist R<sup>4</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl oder Halogen; R<sup>5</sup> ist H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub>; und R<sup>6</sup> ist H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,



**[0023]** Die Erfindung betrifft ebenso Verbindungen per se mit der Formel II



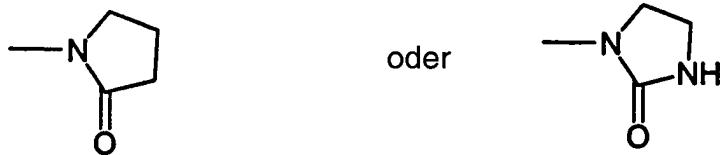
worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig H; Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe oder Halogen bis zu Perhalogen; NO<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>F oder -SO<sub>2</sub>CH<sub>p</sub>X<sup>a</sup><sub>3-p</sub>; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy; -COOR<sup>1</sup>, -OR'CONHR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -SR<sup>1</sup>, C<sub>6-12</sub>-Aryl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy oder Halogen, C<sub>5-12</sub>-Hetaryl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy oder Halogen; NH<sub>2</sub>; -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy,



sind, wobei R' C<sub>1-C<sub>10</sub></sub>-Alkyl ist,

wobei zwei benachbarte R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5-12 Atomen bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkanoyl, C<sub>6-12</sub>-Aryl, C<sub>5-12</sub>-Hetaryl, C<sub>6-12</sub>-Aralkyl, C<sub>6-12</sub>-Alkaryl, Halogen; -NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CF<sub>3</sub>; -COOR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -CN; -CONR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -SOR<sup>2</sup>; -SR<sup>2</sup>; in welchen R<sup>1</sup> H oder C<sub>1-10</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenalkoxy, ist,

worin  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$  und  $R^{5'}$  jeweils unabhängig H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen;  $NO_2$  oder  $NH_2$  sind;  
wobei  $R^6$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Halogen,  $-NHCOR^1$ ,  $-NHR^1COR^1$ ,  $NO_2$ ;



ist,

wobei zwei benachbarte  $R^{4'}-R^{6'}$  zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5 bis 12 Atomen sein können;  
wobei  $R^1 C_{1-10}$ -Alkyl gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen ist;  $p$  0 oder 1 ist;  $X^a$  Halogen ist;

mit den Maßgaben, dass

- (a) wenn sowohl  $R^3$  als auch  $R^6$  H sind, eines von  $R^4$  oder  $R^5$  nicht H ist, und
- (b)  $R^6$  durch Alkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl, durch Hydroxy substituiertes Alkoxy,  $-SO_2CF_2H$ ,  $-OR'CONHR^1$ ,



Furyloxy oder  $-N(SO_2R^1)_2$  ist,  
oder  $R^{6'}$



ist und

(c) wenn  $R^6$  durch Alkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl ist, die Verbindungen einen  $pK_a$  von größer als 10, z. B. größer als 12, vorzugsweise größer als 15 aufweisen.

**[0024]** Bevorzugte 5-tert-Butylphenylharnstoffe sind:

$N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-phenyloxyphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(4-methoxyphenyloxy)phenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(4-pyridinyloxy)phenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(4-(4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)-dionyl)methyl)phenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-phenylphenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-(3-thienyl)phenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(1-naphthyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(1-naphthyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuranyloxy)phenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff und  
 $N$ -(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-(3-pyridinyl)methylphenyl)harnstoff.

**[0025]** Bevorzugte 5-Trifluormethylphenylharnstoffe sind:

$N$ -(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-methylphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-methyl-2-fluorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-fluor-3-chlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-methyl-3-chlorphenyl)harnstoff;  
 $N$ -(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-methyl-3-fluorphenyl)harnstoff;

N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(2,4-difluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-phenyloxy-3,5-dichlorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylxyloxy)phenyl)harnstoff;  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(3-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff und  
 N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(3-(N-methylaminocarbonyl)-phenyloxy)phenyl)harnstoff.

**[0026]** Bevorzugte 5-Sulphonylphenylharnstoffe sind:

N-(5-Fluorsulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-2-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-chlorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-chlorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-methylphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)harnstoff und  
 N-(5-(Trifluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff.

**[0027]** Bevorzugte 2-Naphthylharnstoffe sind:

N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(2-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(3-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-methyl-3-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(1-naphthyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-methoxyphenyloxy)phenyl)harnstoff und  
 N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-(4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)-dionyl)methyl)phenyl)harnstoff.

**[0028]** Andere bevorzugte Harnstoffe sind:

N-(2-Hydroxy-4-nitro-5-chlorphenyl)-N'-(phenyl)harnstoff und  
 N-(2-Hydroxy-4-nitro-5-chlorphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff.

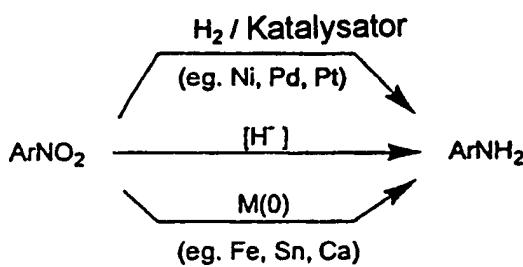
**[0029]** Die vorliegende Erfindung ist ebenso auf pharmazeutisch akzeptable Salze der Formel I gerichtet. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze sind dem Fachmann wohl bekannt und schließen basische Salze von anorganischen und organischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Sulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzosäure, Salicylsäure, Phenylessigsäure und Mandelsäure ein. Des Weiteren schließen pharmazeutisch akzeptable Salze Säuresalze von anorganischen Basen ein, wie zum Beispiel Salze, die Alkalikationen (z. B.  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ ), Erdalkalikationen (z. B.  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  oder  $\text{Ba}^{+2}$ ), das Ammoniumkation enthalten, als auch Säuresalze von organischen Basen, die aliphatisch und aromatisch substituiertes Ammonium und quartäre Ammoniumkationen einschließen, wie z. B. solche, die aus Protonierung oder Peralkylierung von Triethylamin, N,N-Diethylamin, N,N-Dicyclohexylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en (DBU) hervorgehen.

**[0030]** Eine Anzahl von Verbindungen der Formel I besitzt asymmetrische Kohlenstoffe und kann daher in racemischen und optisch aktiven Formen existieren. Verfahren zur Trennung von enantiomeren und diastereomeren Mischungen sind dem Fachmann wohlbekannt. Die vorliegende Erfindung umfasst eine beliebige isolierte racemische oder optisch aktive Form von Verbindungen, die in Formel I beschrieben sind, welche eine inhibitorische p38-Kinaseaktivität besitzen.

#### Allgemeine präparative Verfahren

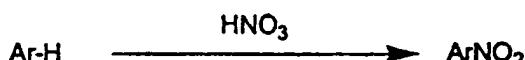
**[0031]** Die Verbindungen der Formel I können durch Verwendung bekannter chemischer Reaktionen und Verfahren hergestellt werden, einige aus Ausgangsmaterialien, die kommerziell verfügbar sind. Ungeachtet dessen werden die folgenden allgemeinen präparativen Verfahren dargestellt, um dem Fachmann bei der Synthe-

se dieser Verbindungen zu helfen, wobei detailliertere besondere Beispiele im experimentellen Teil dargestellt werden, die die Arbeitsbeispiele beschreiben.

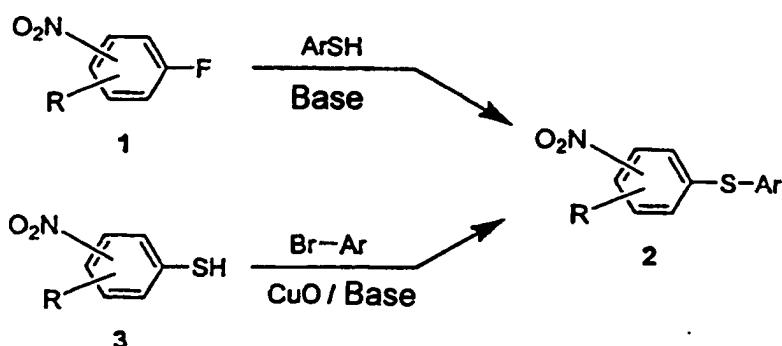


Schema 1 Reduktion von Nitroarylen zu Arylaminen

[0032] Nitroaryle werden im Allgemeinen durch eine elektrophile aromatische Nitrierung unter Verwendung von  $\text{HNO}_3$  oder einer alternativen  $\text{NO}_2^+$ -Quelle gebildet. Nitroaryle können weiterhin vor der Reduktion erarbeitet werden. Daher können Nitroaryle, die mit

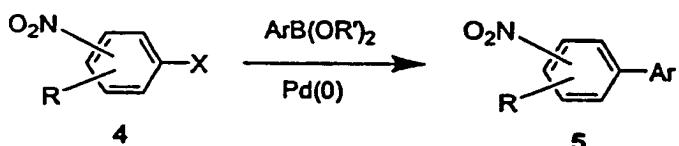


potenziellen Abgangsgruppen (z.B. F, Cl, Br etc.) substituiert sind, Substitutionsreaktionen bei Behandlung mit Nukleophilen erfahren, wie zum Beispiel Thiolat (exemplarisch in Schema II dargestellt) oder Phenoxid. Nitroaryle können ebenso Ullman-Kopplungsreaktionen (Schema II) erfahren.

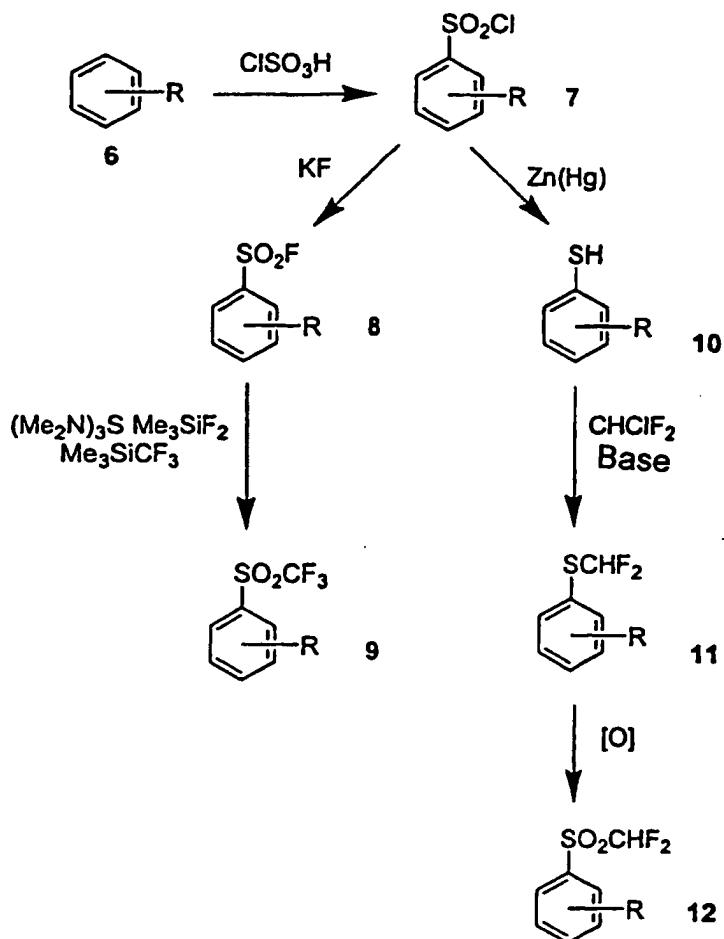


Schema II Ausgewählte nukleophile aromatische Substitution unter Verwendung von Nitroarylen

[0033] Nitroaryle können ebenso Übergangsmetall vermittelte Kreuzkopplungsreaktionen erfahren. Zum Beispiel erfahren Nitroarylektrophile, wie zum Beispiel Nitroarylboride, -iodide oder -triflate, Palladium vermittelte Kreuzkopplungsreaktionen mit Arylnukleophilen, wie zum Beispiel Arylboronsäuren (Suzuki-Reaktionen, unten exemplarisch dargestellt), Arylzinnen (Stille-Reaktionen) oder Arylzinken (Negishi-Reaktionen), um das Biaryl (5) hervorzubringen.

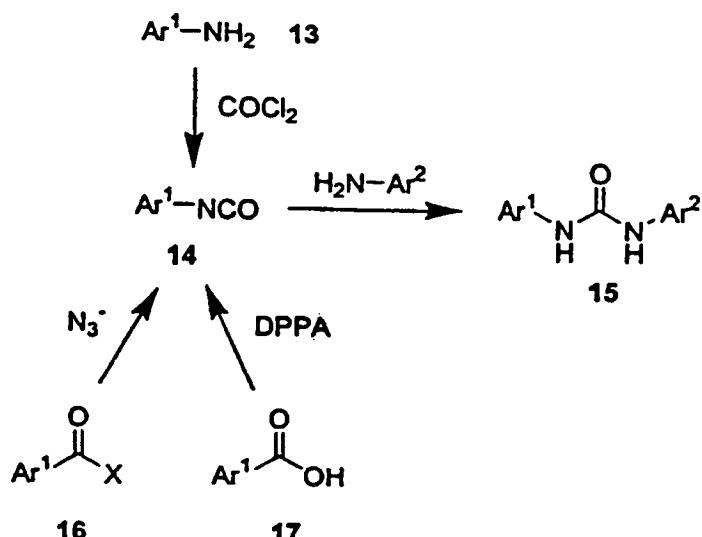


[0034] Entweder Nitroaryle oder Aniline können bei Behandlung mit Chlorsulfonsäure in das entsprechende Arensulfonylchlorid (7) umgewandelt werden. Eine Reaktion des Sulfonylchlorids mit einer Fluoridquelle, wie zum Beispiel KF, bringt dann Sulfonylfluorid (8) hervor. Eine Reaktion von Sulfonylfluorid 8 mit Trimethylsilyl-trifluormethan in der Anwesenheit einer Fluoridquelle, wie zum Beispiel tris(Dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsiliconat (TASF) führt zu dem entsprechenden Trifluormethylsulfon (9). Alternativ kann Sulfonylchlorid (7) zu dem Arenthiol (10) reduziert werden, zum Beispiel mit Zinkamalgam. Eine Reaktion von Thiol 10 mit  $\text{CHClF}_2$  in der Anwesenheit einer Base ergibt das Difluormethylmercaptam (11), welches zu dem Sulfon (12) durch ein beliebiges aus vielfältigen Oxidantien oxidiert werden kann, die  $\text{CrO}_3$ -Essigsäureanhydrid (Sedova et al. Zh. Org. Khim. 1970, 6, 568) einschließen.



Schema III Ausgewählte Verfahren zur Synthese von fluorierten Arylsulfonen

**[0035]** Wie in Schema IV gezeigt ist, kann eine nichtsymmetrische Harnstoffbildung eine Reaktion eines Arylisocyanats (14) mit einem Arylamin (13) involvieren. Das Heteroarylisyocyanat kann aus einem Heteroarylamin durch Behandlung mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent, wie zum Beispiel Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen), bis-(Trichlormethyl)carbonat (Triphosgen) oder N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) synthetisiert werden. Das Isocyanat kann ebenso aus einem heterocyclischen Carbonsäurederivat, wie zum Beispiel einem Ester, einem Säurehalogenid oder einem Anhydrid durch eine Curtius-Umlagerung abgeleitet werden. Daher bringt eine Reaktion eines Säurederivates 16 mit einer Azidquelle, gefolgt von einer Umlagerung, das Isocyanat hervor. Die entsprechende Carbonsäure (17) kann ebenso Curtius-Umlagerungen unterzogen werden, wobei Diphenylphosphorylazid (DPPA) oder ein ähnliches Reagenz verwendet wird.



Schema IV Ausgewählte Verfahren zur nichtsymmetrischen Harnstoffbildung

**[0036]** Schließlich können Harnstoffe weiterhin verändert werden, wobei Verfahren verwendet werden, mit denen die Fachleute vertraut sind.

**[0037]** Die Verbindungen können oral, topisch, parenteral, durch Inhalation oder Spray, vaginal, rektal oder sublingual in Formulierungen mit Dosierungseinheiten verabreicht werden. Der Begriff „Verabreichung durch Injektion“ schließt intravenöse, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektionen als auch die Verwendung von Infusionstechniken ein. Eine dermale Verabreichung kann eine topische Anwendung oder eine transdermale Verabreichung einschließen. Eine oder mehrere Verbindungen können in Verbindung mit einem oder mehreren nicht-toxischen pharmazeutisch akzeptablen Trägern und, wenn gewünscht, anderen aktiven Bestandteilen vorliegen. Zusammensetzungen, die zur oralen Verwendung vorgesehen sind, können gemäß jedem geeigneten Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt werden, welches im Stand der Technik bekannt ist.

**[0038]** Derartige Zusammensetzungen können ein oder mehrere Mittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Verdünnern, Süßmitteln, Geschmacksmitteln, Färbemitteln und Konservierungsmitteln enthalten, um schmackhafte Präparationen bereitzustellen. Tabletten enthalten den aktiven Bestandteil mit Beimischungen von nichttoxischen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen, die zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Hilfsstoffe können zum Beispiel inerte Verdünnner, wie z. B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat, Granulierungs- und Disintegrationsmittel, z. B. Maisstärke oder Algin säure, und Bindemittel sein, z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talcum. Die Tabletten können unüberzogen sein, oder sie können durch bekannte Techniken überzogen sein, um die Disintegration und die Adsorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und dabei eine verstärkte Wirkung über eine längere Zeitdauer bereitzustellen. Zum Beispiel kann ein Zeitverzögerungsmaterial, wie z. B. Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, verwendet werden. Diese Verbindungen können ebenso in fester, schnell freigesetzter Form hergestellt werden.

**[0039]** Formulierungen zur oralen Verwendung können als Hartgelatinekapseln präsentiert werden, wobei der aktive Bestandteil mit einem inerten festen Verdünnner, z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, gemischt wird, oder als Weichgelatinekapseln, wobei der aktive Bestandteil mit Wasser oder einem Ölmedium, z. B. Erdnussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, gemischt wird.

**[0040]** Wässrige Suspensionen, die die aktiven Materialien mit Beimischungen von geeigneten Hilfsstoffen zur Herstellung von wässrigen Suspensionen enthalten, können ebenfalls verwendet werden. Derartige Hilfsstoffe sind Suspendiermittel, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanthgummi und Akaziengummi; Dispergier- und Netzmittel können ein natürliches Phosphatid, zum Beispiel Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langketten aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit teilweisen Estern, die von Fettsäuren und Hexitol abgeleitet sind, wie zum Beispiel Polyoxyethylenorbitolmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit teilweisen Estern, die von Fettsäuren und Hexitolanhydriden abgeleitet sind, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen

Suspensionen können ebenso ein oder mehrere Konservierungsmittel, zum Beispiel Ethyl- oder n-Propyl-, p-Hydroxybenzoat, ein oder mehrere Färbemittel, ein oder mehrere Geschmacksmittel und ein oder mehrere Süßmittel, wie zum Beispiel Saccharose oder Saccharin, enthalten.

**[0041]** Dispergierbare Pulver und Körner, die zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch Hinzufügen von Wasser verwendbar sind, stellen den aktiven Bestandteil mit einer Beimischung eines Dispergier- oder Netzmittels, eines Suspendiermittels oder eines oder mehrerer Konservierungsmittel bereit. Geeignete Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel sind durch die oben schon erwähnten Mittel beispielhaft angegeben. Zusätzliche Hilfsstoffe, zum Beispiel Süß-, Geschmacks- und Färbemittel, können ebenso vorhanden sein.

**[0042]** Die Verbindungen können ebenso in Form von nichtwässrigen flüssigen Formulierungen vorliegen, z. B. ölhaltigen Suspensionen, die formuliert werden können, indem die aktiven Bestandteile in einem Pflanzenöl, zum Beispiel Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Erdnussöl, oder in einem Mineralöl, wie zum Beispiel flüssigem Paraffin, suspendiert werden. Die ölhaltigen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßmittel, wie die oben dargestellten, und Geschmacksmittel können hinzugefügt werden, um schmackhafte orale Präparationen bereitzustellen. Diese Zusammensetzungen können konserviert werden, indem ein Antioxidans, wie zum Beispiel Ascorbinsäure, hinzugefügt wird.

**[0043]** Erfindungsgemäße Verbindungen können ebenso transdermal verabreicht werden, wobei Verfahren verwendet werden, die dem Fachmann bekannt sind (siehe zum Beispiel: Chien; „Transdermal Controlled Systemic Medications“; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3. März 94). Zum Beispiel kann eine Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel I in einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittel gegebenenfalls enthaltend penetrationserhöhende Mittel mit weiteren Zusätzen, wie zum Beispiel Matrixmaterialien und Bakteriziden, die dem Fachmann bekannt sind, kombiniert werden. Nach Sterilisierung kann die resultierende Mischung zu Dosierungsformen formuliert werden, wobei bekannten Verfahren gefolgt wird. Des Weiteren kann bei Behandlung mit emulgierenden Mitteln und Wasser eine Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel I zu einer Lotion oder Salbe formuliert werden.

**[0044]** Geeignete Lösungsmittel zur Herstellung transdermaler Verabreichungssysteme sind den Fachleuten bekannt und schließen niedere Alkohole, wie zum Beispiel Ethanol oder Isopropylalkohol, niedere Ketone, wie zum Beispiel Aceton, niedere Carbonsäureester, wie zum Beispiel Ethylacetat, polare Ether, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan oder Benzol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Dichlormethan, Chloroform, Trichlortrifluorethan oder Trichlorfluorethan, ein. Geeignete Lösungsmittel können ebenso Mischungen von einem oder mehreren Materialien einschließen, die aus niederen Alkoholen, niederen Ketonen, niederen Carbonsäureestern, polaren Ethern, niederen Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen ausgewählt sind.

**[0045]** Geeignete penetrationserhöhende Materialien für transdermale Verabreichungssysteme sind den Fachleuten bekannt und schließen zum Beispiel Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkohole, wie zum Beispiel Ethanol, Propylenglycol oder Benzylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettalkohole, wie zum Beispiel Laurylalkohol oder Cetylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, wie zum Beispiel Stearinsäure, gesättigte oder ungesättigte Fettester mit bis zu 24 Kohlenstoffen, wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, Isobutyl-, Tertbutyl- oder Monoglycerinester von Essigsäure, Capronsäure, Laurylsäure, Myristinsäure, Stearinsäure oder Palmitinsäure, oder Diester von gesättigten oder ungesättigten Dicarbonsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffen, wie zum Beispiel Diisopropyladipat, Diisobutyladipat, Diisopropylsebacat, Diisopropylmaleat oder Diisopropylfumarat, ein. Weitere penetrationserhöhende Materialien schließen Phosphatidylsterivate, wie zum Beispiel Lecithin oder Cephalin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoffe und ihre Derivate, und Ether, wie zum Beispiel Dimethylisosorbid und Diethylenglycolmonoethylether, ein. Geeignete penetrationserhöhende Formulierungen können ebenso Mischungen von einem oder mehreren Materialien einschließen ausgewählt aus Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, gesättigten oder ungesättigten Fettestern mit bis zu 24 Kohlenstoffen, Diestern von gesättigten oder ungesättigten Dicarbonsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffen, Phosphatidylsterivaten, Terpenen, Amiden, Ketonen, Harnstoffen und ihren Derivaten und Ethern.

**[0046]** Geeignete Bindungsmaterialien für transdermale Verabreichungssysteme sind den Fachleuten bekannt und schließen Polyacrylate, Silikone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrolbutadien-Copolymere und natürliche und synthetische Gummen ein. Zelluloseether, derivatisierte Polyethylen und Silikate können ebenso

als Matrixbestandteile verwendet werden. Weitere Zusätze, wie zum Beispiel visköse Harze oder Öle können hinzugefügt werden, um die Viskosität der Matrix zu erhöhen.

**[0047]** Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können ebenso in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die Ölphase kann ein Pflanzenöl, zum Beispiel Olivenöl oder Arachisöl, oder ein Mineralöl, zum Beispiel flüssiges Paraffin, oder deren Mischungen sein. Geeignete Emulgatoren können natürliche Gummen, zum Beispiel Akaziengummi oder Tragacanthgummi, natürliche Phosphatide, zum Beispiel von Sojabohnen, Lecithin und Ester oder teilweise Ester, die von Fettsäuren und Hexitolanhydriden abgeleitet sind, zum Beispiel Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte dieser teilweisen Ester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylenesorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können ebenso Süß- und Geschmacksmittel enthalten.

**[0048]** Sirups und Elixiere können mit Süßmitteln, zum Beispiel Glycerin, Propylenglycol, Sorbitol oder Glucose formuliert werden. Derartige Formulierungen können ebenso ein Demulcens, ein Konservierungsmittel und Geschmacks- und Färbemittel enthalten.

**[0049]** Die Zusammensetzungen können ebenso in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung des Medikaments verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können hergestellt werden, indem das Medikament mit einem geeigneten nichtreizenden Hilfsstoff gemischt wird, welcher bei normalen Temperaturen fest ist, aber bei rektaler oder vaginaler Temperatur flüssig ist und der daher im Rektum oder der Vagina schmilzt, um das Medikament freizusetzen. Derartige Materialien schließen Kakaobutter und Polyethylenglycole ein.

**[0050]** Für alle hier offenbarten Verwendungsvorgaben für Verbindungen der Formeln I beträgt die tägliche orale Dosierungsvorgabe vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg des gesamten Körpergewichts. Die tägliche Dosierung zur Verabreichung durch Injektion, einschließlich intravenöse, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektionen und die Verwendung von Infusionstechniken beträgt vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg des gesamten Körpergewichts. Die tägliche vaginale Dosierungsvorgabe beträgt vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg des gesamten Körpergewichts. Die tägliche rektale Dosierungsvorgabe beträgt vorzugsweise von 0,01 bis 200 mg/kg des gesamten Körpergewichts. Die transdermale Konzentration ist vorzugsweise diejenige Konzentration, die benötigt wird, um eine tägliche Dosis von 0,01 bis 200 mg/kg aufrechtzuerhalten. Die tägliche topische Dosierungsvorgabe beträgt vorzugsweise von 0,1 bis 200 mg, die zwischen ein und viermal täglich verabreicht wird. Die tägliche Dosierungsvorgabe zur Inhalation beträgt vorzugsweise von 0,01 bis 10 mg/kg des gesamten Körpergewichts.

**[0051]** Fachleute erkennen, dass das besondere Verabreichungsverfahren von einer Vielfalt von Faktoren abhängt, die alle routinemäßig bei der Verabreichung von Therapeutika berücksichtigt werden. Es versteht sich jedoch ebenso, dass die spezifischen Dosierungsgrade für einen gegebenen Patienten von einer Vielfalt von Faktoren abhängig sind, die die spezifische Aktivität der verabreichten Verbindung, das Alter des Patienten, das Körpergewicht des Patienten, die allgemeine Gesundheit des Patienten, das Geschlecht des Patienten, die Diät des Patienten, den Zeitpunkt der Verabreichung, die Route der Verabreichung, die Ausscheidungsrate, die Wirkstoffkombination und die Schwere des Leidens, welches therapiert wird, etc. einschließen. Der Fachmann erkennt weiterhin, dass der optimale Behandlungsverlauf, d.h. die Verabreichungsweise und die tägliche Anzahl von Dosen einer Verbindung der Formel I oder von Dosen von dessen pharmazeutisch akzeptablem Salz, die für eine definierte Anzahl von Tagen gegeben werden, durch Fachleute unter Verwendung konventioneller Behandlungsverlaufstests bestimmt werden kann.

**[0052]** Die Verbindungen der **Fig. 1** sind aus bekannten Verbindungen herstellbar (oder aus Ausgangsmaterialien, die wiederum aus bekannten Verbindungen herstellbar sind), z. B. durch die oben gezeigten allgemeinen präparativen Verfahren. Die Aktivität einer gegebenen Verbindung zur Inhibition der raf-Kinase kann routinemäßig getestet werden, z. B. durch die unten offenbarten Verfahren. Die folgende Beispiele sind nur für veranschaulichende Zwecke, und es ist nicht beabsichtigt, dass sie auf irgendeine Weise als beschränkend für die Erfindung ausgelegt werden, noch sollten sie auf irgendeine Weise als beschränkend für die Erfindung ausgelegt werden.

**[0053]** Die gesamte Offenbarung aller oben und unten zitierten Anwendungen, Patente und Veröffentlichungen ist hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen, wobei die vorläufige Anmeldung Anmeldenummer, Aktenzeichen des Anwalts Bayer 10-V1, eingereicht am 22. Dezember 1997 als Anmeldenummer 08/995,749 und umgewandelt am 22. Dezember 1998 eingeschlossen ist.

**[0054]** Die folgenden Beispiele sind nur für veranschaulichende Zwecke, und es ist nicht beabsichtigt, dass

sie auf irgendeine Weise als beschränkend für die Erfindung ausgelegt werden, noch sollten sie auf irgendeine Weise als beschränkend für die Erfindung ausgelegt werden.

## BEISPIELE

**[0055]** Alle Reaktionen wurden in feuergetrockneten oder ofengetrockneten Glasgeräten unter einem positiven Druck von trockenem Argon oder trockenem Stickstoff ausgeführt und wurden magnetisch gerührt, wenn nicht anders angegeben. Empfindliche Flüssigkeiten und Lösungen wurden über eine Spritze oder Kanüle übertragen und in die Reaktionsgefäße über Gummisepten eingeführt. Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich der Begriff „Konzentrierung unter vermindertem Druck“ auf die Verwendung eines Buchi-Rotationsverdampfers bei annähernd 15 mmHg.

**[0056]** Alle Temperaturen werden unkorrigiert in Grad Celsius (° C) angegeben. Wenn nicht anderweitig angezeigt, sind alle Anteile und Prozentwerte auf das Gewicht bezogen.

**[0057]** Reagenzien und Lösungsmittel mit Handelsqualität wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Dünn-schichtchromatographie (thin-layer chromatography, TLC) wurde auf vorbeschichteten glasgebackenen Whatman® 60A F-254 Silicagelplatten mit 250 µm durchgeführt. Visualisieren der Platten wurde durch eine oder mehrere der folgenden Techniken bewirkt: (a) Ultraviolettbeleuchtung, (b) Aussetzen gegenüber Ioddampf, (c) Eintauchen der Platte in eine 10 %ige Lösung von Phosphormolybdänsäure in Ethanol gefolgt von Erwärmen, (d) Eintauchen der Platte in eine Cersulfatlösung gefolgt von Erwärmen und/oder (e) Eintauchen der Platte in eine saure Ethanollösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin gefolgt von Erwärmen. Säulenchromatographie (Flash-Chromatographie) wurde ausgeführt, indem ein EM-Science®-Silicagel mit 230–400 Mesh verwendet wurde.

**[0058]** Schmelzpunkte (SP) wurden bestimmt, indem ein Thomas-Hoover-Schmelzpunktgerät oder ein automatisiertes Schmelzpunktgerät Mettler FP66 verwendet wurde, und die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Fouriertransformierte Infrarotspektren wurden erhalten, indem ein Spektrophotometer der Serie Mattson 4020 Galaxy verwendet wurde. Magnetische Kernresonanz-(NMR)-Spektren von Protonen (<sup>1</sup>H) wurden mit einem Spektrometer General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) entweder mit Me<sub>4</sub>Si (d 0,00) oder einem restprotontierten Lösungsmittel (CHCl<sub>3</sub>, δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) als Standard gemessen. NMR-Spektren von Kohlenstoff (<sup>13</sup>C) wurden mit einem Spektrometer General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) mit einem Lösungsmittel (CDCl<sub>3</sub>, δ 77,0 MeOD-d<sub>3</sub>; δ 49,0; DMSO-d<sub>6</sub> δ 39,5) als Standard gemessen. Massenspektren (MS) mit niedriger Auflösung und Massenspektren mit hoher Auflösung (HRMS) wurden entweder als Elektronenstoß-(electron impact, EI)-Massenspektren oder Massenspektren mit schnellem Atombeschuss (fast atom bombardment FAB) erhalten. Elektronenstoß-Massenspektren (EI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer Hewlett Packard 5989A erhalten, welches mit einer chemischen Desorptions-Ionisations-Sonde von Vacumetrics zum Probeneinführen ausgerüstet war. Die Ionenquelle wurde bei 250 °C gehalten. Elektronenstoßionisation wurde mit einer Elektronenenergie von 70 eV und einem Trapstrom von 300 µA ausgeführt. Sekundärionenmassenspektren mit flüssigem Cäsium (FAB-MS), einer nachgerüsteten Version des schnellen Atombeschusses, wurden unter Verwendung eines Spektrometers Kratos Concept 1-H erhalten. Chemische Ionisationsmassenspektren (CI-MS) wurden unter Verwendung einer Hewlett-Packard-MS-Maschine (5989A) mit Methan oder Ammoniak als Reaktionsgas (1 × 10<sup>-4</sup> Torr bis 2,5 × 10<sup>-4</sup> Torr) erhalten. Die chemische Desorptions-Ionisations-(desorption chemical ionization, DCI)-Sonde zum direkten Einbringen (Vacumetrics Inc.) wurde mit einer Rampe von 0–1,5 Ampere in 10 s betrieben und bei 10 Ampere gehalten, bis alle Spuren der Probe verschwunden waren (~1–2 min). Die Spektren wurden von 50–800 amu mit 2 sec pro Scan gescannt. HPLC-Elektrospray-Massenspektren (HPLC ES-MS) wurden erhalten, indem ein Hewlett-Packard 1100 HPLC verwendet wurde, der mit einer Vierfachpumpe, einem variablen Wellenlängendetektor, einer C-18-Säule und einem Finnigan-LCQ-Ionenfallenmassenspektrometer mit Elektrosprayionisation ausgerüstet war. Spektren wurden von 120–800 amu gescannt, wobei eine variable Ionenzeit gemäß der Anzahl der Ionen in der Quelle verwendet wurde. Gaschromatographie-ionenselektive Massenspektren (GC-MS) wurden mit einem Gaschromatographen Hewlett Packard 5890 erhalten, der mit einer HP-1-Methylsiliciumsäule (Überzug 0,33 mM; 25 m × 0,2 mm) und einem massenselektiven Detektor Hewlett Packard 5971 (Ionisationsenergie 70 eV) ausgerüstet war. Elementaranalysen wurden von Robertson Microlit Labs, Madison NJ, ausgeführt.

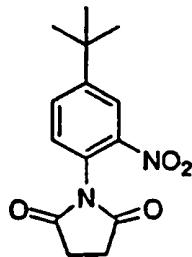
**[0059]** Alle Verbindungen zeigten NMR-Spektren, LRMS und andere Elementaranalysen oder HRMS, die mit den zugewiesenen Strukturen in Übereinstimmung standen.

## Liste von Abkürzungen und Acronymen

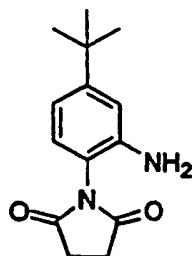
AcOH	Essigsäure
anh	wasserfrei
BOC	tert-Butoxycarbonyl
conc	konzentriert
dec	Zerfall
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol (100%)
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
m-CPBA	3-Chlorperoxybenzoësäure
MeOH	Methanol
Pet.-ether	Petrolether (Siedebereich 30–60 °C)
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethansulfonyl

## A. Allgemeine Verfahren zur Synthese von substituierten Anilinen

## A1. Synthese von 2,5-Dioxopyrrolidinylanilinen



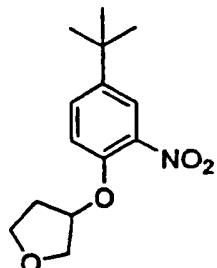
**[0060]** Schritt 1. 4-tert-Butyl-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-tert-Butyl-2-nitroanilin (1,04 g, 5,35 mmol) in Xylol (25 ml) wurde Bernsteinsäureanhydrid (0,0535 g, 5,35 mmol) und Triethylamin (0,75 ml, 5,35 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei der Refluxtemp. für 24 h geheizt, auf die Raumtemp., gekühlt und mit Et<sub>2</sub>O (25 ml) verdünnt. Die resultierende Mischung wurde nacheinander mit einer 10%igen HCl-Lösung (50 ml), einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (60 % EtOAc/40 % Hexan) gereinigt, um das Succinimid als einen gelben Feststoff (1,2 g, 86 %) zu ergeben: SP 135–138 °C; <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (s, 9H), 2,94–2,96 (m, 4H), 7,29–7,31 (m, 1H), 7,74–7,78 (m, 1H), 8,18–8,19 (m, 1H).



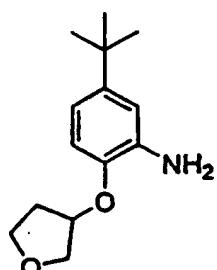
**[0061]** Schritt 2. 5-tert-Butyl-2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)anilin: Zu einer Lösung von 4-tert-Butyl-1-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)-2-nitrobenzol (1,1 g, 4,2 mmol) in EtOAc (25 ml) wurde ein 10%iger Pd/C (0,1 g) hinzugefügt. Die resultierende Aufschlämmung wurde unter eine H<sub>2</sub>-Atmosphäre gebracht, wobei 3 Zyklen eines Evakuierungs-Abschreckungsprotokolls verwendet wurden, und man ließ sie unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 8 h röhren. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen von Celite® gefiltert, und der Rückstand wurde mit CHCl<sub>3</sub> gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde unter verminderter Druck konzentriert, um das gewünschte Anilin als

einen cremefarbenen Feststoff (0,75 g, 78 %) zu ergeben: SP 208–211 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,23 (s, 9H), 2,62–2,76 (m, 4H), 5,10 (br s, 2H), 6,52–6,56 (m, 1H), 6,67–6,70 (m, 2H).

#### A2. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Tetrahydrofuranyloxyanilinen

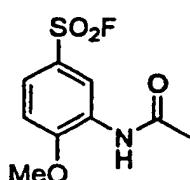


**[0062]** Schritt 1. 4-tert-Butyl-1-(3-tetrahydrofuryloxy)-2-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-tert-Butyl-2-nitrophenol (1,05 g, 5,4 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) wurde 3-Hydroxytetrahydrofuran (0,47 g, 5,4 mmol) und Triphenylphosphin (1,55 g, 5,9 mmol) hinzugefügt, gefolgt von Diethylazodicarboxylat (0,93 ml, 5,9 mmol), und man ließ die Mischung bei Raumtemp. für 4 h röhren. Die resultierende Mischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (50 ml) verdünnt und mit einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (30 % EtOAc/70 Hexan) gereinigt, um den gewünschten Ether als einen gelben Feststoff (1,3 g, 91 %) zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,30 (s, 9H), 2,18–2,24 (m, 2H), 3,91–4,09 (m, 4H), 5,00–5,02 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=2,6 Hz, 1H).

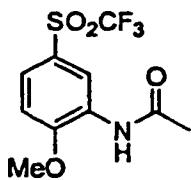


**[0063]** Schritt 2. 5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuryloxy)anilin: Zu einer Lösung von 4-tert-Butyl-1-(3-Tetrahydrofuryloxy)-2-nitrobenzol (1,17 g, 4,4 mmol) in EtOAc (25 ml) wurde ein 10%iger Pd/C (0,1) hinzugefügt. Die resultierende Aufschämmung wurde unter eine H<sub>2</sub>-Atmosphäre gebracht, wobei 3 Zyklen eines Evakuierungs-Abschreckungsprotokolls verwendet wurden, und man ließ sie unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 8 h röhren. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen von Celite® gefiltert und mit CHCl<sub>3</sub> gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, um das gewünschte Anilin als einen gelben Feststoff (0,89 g, 86 %) zu ergeben: SP 79–82 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,30 (s, 9H), 2,16–2,20 (m, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,85–4,10 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 6,65–6,82 (m, 3H).

#### A3. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Trifluormethansulfonylanilinen



**[0064]** Schritt 1. 2-Methoxy-5-(fluorsulfonyl)acetanilid: Essigsäureanhydrid (0,90 ml, 9,6 mmol) wurde zu einer Lösung von 4-Methoxymetanilylfluorid (1,0 g, 4,8 mmol) in Pyridin (15 ml) hinzugefügt. Nachdem sie bei Raumtemp. für 4 h gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung unter verminderterem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) gelöst, mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter verminderterem Druck konzentriert, um einen Schaum zu ergeben, der mit einer Et<sub>2</sub>O/Hexan-Lösung trituriert wurde, um die Titelverbindung (0,85 g) bereitzustellen:  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,13 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J=2,2 Hz, 1H) 9,62 (br s, 1H).

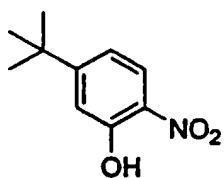


**[0065]** Schritt 2. 2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)acetanilid: Zu einer eisgekühlten Suspension von tris-(Dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsiliconat (0,094 g, 0,34 mmol) in THF (4 ml) wurde eine Lösung von (Trifluormethyl)trimethylsilan (1,0 ml, 6,88 mmol) in THF (3 ml) gefolgt von einer Lösung von 2-Methoxy-5-(fluorsulfonyl)acetanilid (0,85 g, 3,44 mmol) in THF (3 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h auf einem Eisbad gerührt, dann ließ man sie auf Raumtemp. erwärmen, und sie wurde dann unter vermindertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) gelöst, mit Wasser gewaschen (25 ml), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert. Das resultierende Material wurde durch Flash-Chromatographie (3 % MeOH/97 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,62 g) bereitzustellen:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,13 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,42 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J=2,6, 8,8$  Hz, 1H), 8,80 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H) 9,64 (br s, 1H); FAB-MS  $m/z$  298 ((M+1) $^+$ ).

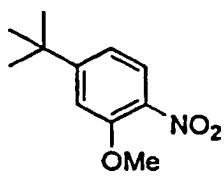


**[0066]** Schritt 3. 2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)anilin: Eine Lösung von 2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)acetanilid (0,517 g, 1,74 mmol) in EtOH (5 ml) und eine 1 N HCl-Lösung (5 ml) wurden bei der Refluxtemp. für 4 h geheizt, und die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) gelöst, mit Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert, um die Titelverbindung als ein Gummi (0,33 g) hervorzubringen:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 5,57 (br s, 2H), 7,11-7,27 (m, 3H); FAB-MS  $m/z$  256 ((M+1) $^+$ ). Dieses Material wurde bei der Harnstoffbildung ohne weitere Reinigung verwendet.

#### A4. Allgemeines Verfahren zur Atylaminbildung über eine Phenolnitrierung gefolgt von einer Etherbildung und Reduktion

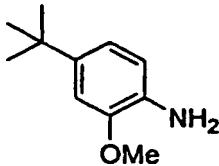


**[0067]** Schritt 1. 2-Nitro-5-tert-butylphenol: Eine Mischung rauchender Salpetersäure (3,24 g, 77,1 mmol) in Eisessig (10 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von m-tert-Butylphenol (11,58 g, 77,1 mmol) in Eisessig (15 ml) bei 0 °C hinzugefügt. Man ließ die Mischung bei 0 °C für 15 min röhren und wärmte dann auf Raumtemp. Nach 1 h wurde die Mischung in Eiswasser (100 ml) gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (30 % EtOAc/70 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Phenol (4,60 g, 31 %) zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,23 (s, 9H), 7,00 (dd,  $J=1,84, 8,83$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J=1,84$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J=8,83$  Hz, 1H), 10,74 (s, 1H).



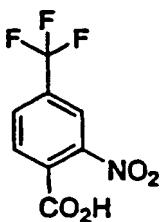
**[0068]** Schritt 2. 2-Nitro-5-tert-butylanisol: Eine Aufschämmung von 2-Nitro-5-tert-butylphenol (3,68 g, 18,9 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,26 g, 23,6 mmol) in wasserfreiem DMF (100 ml) wurde bei Raumtemp. gerührt, wobei für 15 min gerührt wurde, dann wurde sie mit Iodmethan (2,80 g, 19,8 mmol) über eine Spritze behandelt. Man ließ die Reaktion bei Raumtemp. für 18 h röhren, dann wurde sie mit Wasser (100 ml) behandelt und mit EtOAc

(2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und in *vacuo* konzentriert, um den gewünschten Ether (3,95 g, 100 %) zu ergeben:  $^1H$ -NMR (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,29 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 7,10 (dd,  $J=1,84, 8,46$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J=1,84$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H). Dieses Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

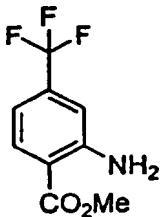


**[0069]** Schritt 3. 4-tert-Butyl-2-methoxyanilin: Eine Lösung von 2-Nitro-5-tert-butylanisol (3,95 g, 18,9 mmol) in MeOH (65 ml) und zu einem Kolben hinzugefügt, der 10%igen Pd/C in MeOH (0,400 g) enthielt, dann wurde sie unter einer  $N_2$ -Atmosphäre (Ballon) gebracht. Man ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemp. röhren, dann wurde sie durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und in *vacuo* konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen dunklen klebrigen Feststoff (3,40 g, 99 %) hervorzubringen:  $^1H$ -NMR (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,20 (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 4,43 (br s, 2H), 6,51 (d,  $J=8,09$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J=2,21, 8,09$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J=2,21$  Hz, 1H).

#### A5. Allgemeines Verfahren zur Arylaminbildung über Carbonsäureveresterung gefolgt von Reduktion

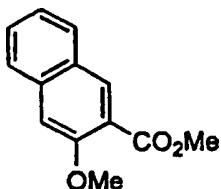


**[0070]** Schritt 1. Methyl-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzoat: Zu einer Lösung von 2-Nitro-4-(trifluormethyl)benzosäure (4,0 g, 17,0 mmol) in MeOH (150 ml) bei Raumtemp. wurde konz.  $H_2SO_4$  (2,5 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde bei der Refluxtemp. für 24 h geheizt, auf Raumtemp. gekühlt und in *vacuo* konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ), in *vacuo* konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (14 % EtOAc/86 % Hexan) gereinigt, um den gewünschten Ester als ein blassgelbes Öl (4,17 g, 98 %) zu ergeben:  $^1H$ -NMR (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,87 (s, 3H), 8,09 (d,  $J=7,72$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J=1,11, 8,09$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J=1,11$  Hz, 1H).

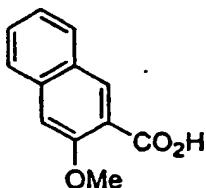


**[0071]** Schritt 2. Methyl-2-amino-4-(trifluormethyl)benzoat: Eine Lösung von Methyl-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzoat (3,90 g, 15,7 mmol) in EtOAc (100 ml) und zu einem Kolben hinzugefügt, der 10%igen Pd/C (0,400 mg) in EtOAc (10 ml) enthielt, dann wurde sie unter einer  $H_2$ -Atmosphäre (Ballon) gebracht. Man ließ die Reaktion für 18 h bei Raumtemp. röhren, dann wurde sie durch Celite® gefiltert und in *vacuo* konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen weißen kristallinen Feststoff (3,20 g, 93 %) hervorzubringen:  $^1H$ -NMR (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,79 (s, 3H), 6,75 (dd,  $J=1,84, 8,46$  Hz, 1H), 6,96 (br s, 2H), 7,11 (d,  $J=0,73$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J=8,09$  Hz, 1H).

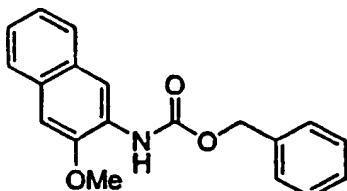
## A6. Allgemeines Verfahren zur Arylaminbildung über Etherbildung gefolgt von Esterverseifung, Curtius-Umlagerung und Carbamatentschützung



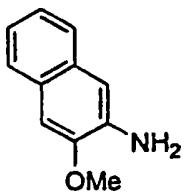
**[0072]** Schritt 1. Methyl-3-methoxy-2-naphthoat: Eine Aufschämmung von Methyl-3-hydroxy-2-naphthoat (10,1 g, 50,1 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,96 g, 57,6 mmol) in DMF (200 ml) wurde bei Raumtemp. für 15 min gerührt, dann mit Iodmethan (3,43 ml, 55,1 mmol) behandelt. Man ließ die Mischung über Nacht bei Raumtemp. röhren, dann wurde sie mit Wasser (200 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), in vacuo (annähernd 0,4 mmHg über Nacht) konzentriert, um den gewünschten Ether als ein bernsteinfarbenes Öl (10,30 g) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,38 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,53 (app t, J=8,09 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).



**[0073]** Schritt 2. 3-Methoxy-2-naphthoësäure: Eine Lösung von Methyl-3-methoxy-2-naphthoat (6,28 g, 29,10 mmol) und Wasser (10 ml) in MeOH (100 ml) bei Raumtemp. wurde mit einer 1 N NaOH-Lösung (33,4 ml, 33,4 mmol) behandelt. Die Mischung wurde für 3 h bei der Refluxtemp. geheizt, auf Raumtemp. abgekühlt und mit einer 10%igen Citronensäurelösung angesäuert. Die resultierende Lösung wurde mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde mit Hexanen trituriert und mehrere Male mit Hexanen gewaschen, um die gewünschte Carbonsäure als einen weißen kristallinen Feststoff (5,40 g, 92 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 3,88 (s, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,09 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,09 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 12,83 (br s, 1H).

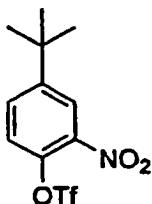


**[0074]** Schritt 3. 2-(N-(Carbobenzyloxy)amino)-3-methoxynaphthalin: Eine Lösung von 3-Methoxy-2-naphthoësäure (3,36 g, 16,6 mmol) und Et<sub>3</sub>N (2,59 ml, 18,6 mmol) in wasserfreiem Toluol (70 ml) wurde bei Raumtemp. für 15 min gerührt, dann mit einer Lösung von Diphenylphosphorylazid (5,12 g, 18,6 mmol) in Toluol (10 ml) über eine Pipette behandelt. Die resultierende Mischung wurde für 2 h bei 80 °C geheizt. Nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemp. wurde Benzylalkohol (2,06 ml, 20 mmol) über eine Spritze hinzugefügt. Die Mischung wurde dann über Nacht auf 80 °C gewärmt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemp. abgekühlt, mit einer 10%igen Citronensäurelösung abgeschreckt und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (14 % EtOAc/86 % Hexan) gereinigt, um das Benzylcarbamat als ein blassgelbes Öl (5,1 g, 100 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) 3,89 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,27-7,44 (m, 8H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

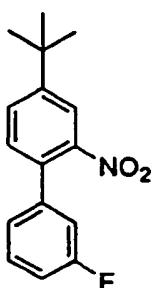


**[0075]** Schritt 4. 2-Amino-3-methoxynaphthalin: Eine Aufschlämmung von 2-(N-(Carbobenzyloxy)amino-3-methoxynaphthalin (5,0 g, 16,3 mmol) und 10%igem Pd/C (0,5 g) in EtOAc (70 ml) wurde über Nacht unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) bei Raumtemp. gehalten. Die resultierende Mischung wurde durch Celite® gefiltert und in *vacuo* konzentriert, um das gewünschte Amin als ein blasspinkfarbenes Pulver (2,40 g, 85 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 3,86 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H); EI-MS m/z 173 (M<sup>+</sup>).

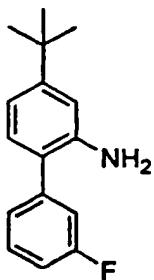
A7. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylaminen über metallvermittelte Kreuzkopplung gefolgt von Reduktion



**[0076]** Schritt 1. 5-tert-Butyl-2-(trifluormethansulfonyl)oxy-1-nitrobenzol: Zu einer eiskalten Lösung von 4-tert-Butyl-2-nitrophenol (6,14 g, 31,5 mmol) und Pyridin (10 ml, 125 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wurde langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (10 g, 35,5 mmol) über eine Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min gerührt, dann ließ man sie auf Raumtemp. erwärmen und verdünnte mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Die resultierende Mischung wurde nacheinander mit einer 1 M NaOH-Lösung (3 × 100 ml) und einer 1 M HCl-Lösung (3 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderter Druck konzentriert, um die Titelverbindung (8,68 g, 84 %) hervorzu bringen: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 9H), 7,30-8,20 (m, 3H).

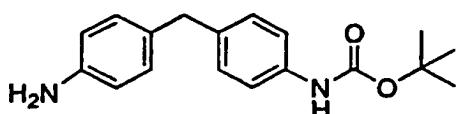


**[0077]** Schritt 2. 5-tert-Butyl-2-(3-fluorophenyl)-1-nitrobenzol: Eine Mischung von 3-Fluorbenzolboronsäure (3,80 g, 27,5 mmol), KBr (2,43 g, 20,4 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6,1 g, 28,8 mmol) und Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,0 g, 0,9 mmol) wurde zu einer Lösung von 5-tert-Butyl-2-(trifluormethansulfonyl)oxy-1-nitrobenzol (6,0 g, 18,4 mmol) in Dioxan (100 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C für 24 h geheizt, wobei TLC bei dieser Zeit eine vollständige Reaktion anzeigte. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 ml) behandelt und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (3 EtOAc/97 % Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (4,07 g, 81 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (s, 9H), 6,90-7,90 (m, 7H).

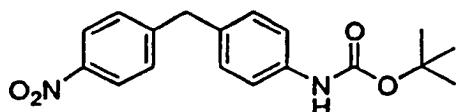


**[0078]** Schritt 3. 5-tert-Butyl-2-(3-fluorophenyl)anilin: Zu einer Lösung von 5-tert-Butyl-2-(3-fluorophenyl)-1-nitrobenzol (3,5 g, 12,8 mmol) und EtOH (24 ml) in EtOAc (96 ml) wurde 5%iger Pd/C (0,350 g) hinzugefügt, und die resultierende Aufschämmung wurde unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 24 h gerührt, wobei TLC bei dieser Zeit einen vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials anzeigen. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen aus Celite® filtriert, um das gewünschte Produkt (2,2 g, 72 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 9H), 3,80 (br s, 2H), 6,90-7,50 (m, 7H).

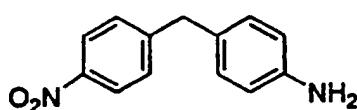
#### A8. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Nitroanilinen



**[0079]** Schritt 1. 4-(4-(2-Propoxycarbonylamino)phenyl)methylanilin: Eine Lösung von di-tert-Butyldicarbonat (2,0 g, 9,2 mmol) und 4,4'-Methylendianilin (1,8 g, 9,2 mmol) in DMF (100 ml) wurde für 2 h bei der Refluxtemp. geheizt, dann auf Raumtemp. gekühlt. Diese Mischung wurde mit EtOAc (200 ml) verdünnt, nacheinander mit einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl- (200 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (30 EtOAc/70 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Carbamat (1,3 g, 48 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (s, 9H), 3,82 (s, 2H), 6,60-7,20 (m, 8H).

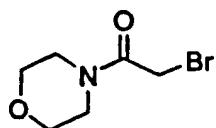


**[0080]** Schritt 2. 4-(4-(2-Propoxycarbonylamino)phenyl)methyl-1-nitrobenzol: Zu einer eiskalten Lösung aus 4-(4-(2-Propoxycarbonylamino)phenyl)methylanilin (1,05 g, 3,5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) wurde m-CPBA (1,2 g, 7,0 mmol) hinzugefügt. Man ließ die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemp. erwärmen, und sie wurde für 45 min gerührt, wobei TLC bei dieser Zeit ein Verschwinden des Ausgangsmaterials anzeigen. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt, nacheinander mit einer 1 M NaOH-Lösung (50 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (20 EtOAc/80 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Nitrobenzol (0,920 g) zu ergeben: FAB-MS m/z 328 (M<sup>+</sup>).

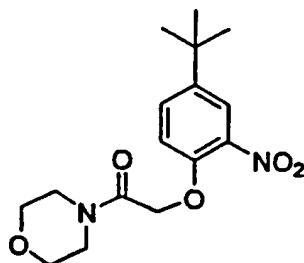


**[0081]** Schritt 3 4-(4-Nitrophenyl)methylanilin: Zu einer Lösung von 4-(4-(2-Propoxycarbonylamino)phenyl)methyl-1-nitrobenzol (0,920 g, 2,8 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde eine konz. HCl-Lösung (4,0 ml) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde für 1 h bei 80 °C geheizt, wobei TLC bei dieser Zeit ein Verschwinden des Ausgangsmaterials anzeigen. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemp. abgekühlt. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt, dann mit einer 1 M NaOH-Lösung (3 × 50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), um das gewünschte Anilin (0,570 mg, 89 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,70 (br s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,10 (d, J=8,8 Hz, 2H).

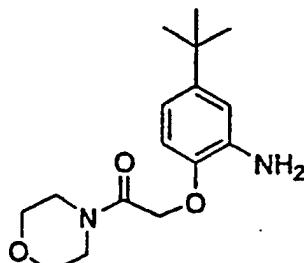
## A9. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylanilinen über Alkylierung eines Nitrophenols gefolgt von Reduktion



**[0082]** Schritt 1. 4-(α-Bromacetyl)morpholin: Zu einer eiskalten Lösung von Morpholin (2,17 g, 24,9 mmol) und Diisopropylethylamin (3,21 g, 24,9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) wurde eine Lösung von Bromacetylchlorid (5,05 g, 25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) über eine Spritze hinzugefügt. Die resultierende Lösung wurde für 45 min bei 0 °C gehalten, dann ließ man sie auf Raumtemp. erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (500 ml) verdünnt, nacheinander mit einer 1 M HCl-Lösung (250 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (250 ml) gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), um das gewünschte Produkt (3,2 g, 62 %) zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3,40-3,50 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 4H), 4,11 (s, 2H).

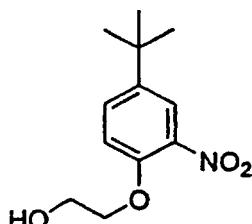


**[0083]** Schritt 2. 2-(11-tert-Butyl-2-nitrophenyl)methoxy-5-tert-butyl-1-nitrobenzene: Eine Aufschämmung von 4-tert-Butyl-2-nitrophenol (3,9 g, 20 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,31 g, 24 mmol) in DMF (75 ml) wurde für 15 Minuten bei Raumtemp. gerührt, dann wurde eine Lösung von 4-(α-Bromacetyl)morpholin (4,16 g, 20 mmol) in DMF (10 ml) hinzugefügt. Man ließ die Reaktion über Nacht bei Raumtemp. rühren, dann wurde sie mit EtOAc (500 ml) verdünnt und nacheinander mit einer gesättigten NaCl-Lösung (4 × 200 ml) und mit einer 1 M NaOH-Lösung (400 ml) gewaschen. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (75 % EtOAc/25 % Hexan) gereinigt, um das Nitrobenzol (2,13 g, 33 %) zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1,25 (s, 9H), 3,35-3,45 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 7,12 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,50-7,80 (m, 2H).

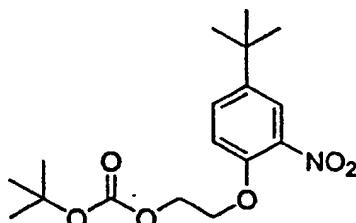


**[0084]** Schritt 3. 2-(N-Morpholinylcarbonyl)methoxy-5-tert butylanilin: Zu einer Lösung von 2-(N-Morpholinylcarbonyl)methoxy-5-tert-butyl-1-nitrobenzol (2,13 g, 6,6 mmol) und EtOH (10 ml) in EtOAc (40 ml) wurde 5%iger Pd/C (0,215 g) hinzugefügt. Die resultierende Aufschämmung wurde unter einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre für 6 h gerührt, wobei TLC bei dieser Zeit einen vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials anzeigen. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen aus Celite® gefiltert, um das gewünschte Produkt (1,9 g, 98 %) zu ergeben:  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1,18 (s, 9H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 4H), 4,67 (br s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,40-6,70 (m, 3H).

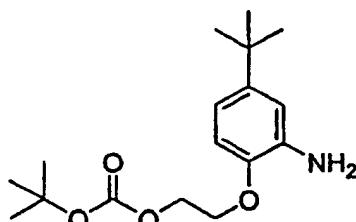
## A10. Allgemeines Verfahren zur Arylaminbildung über Nitrophenolalkylierung gefolgt von Reduktion



**[0085]** Schritt 1. 5-tert-Butyl-2-(2-hydroxyethoxy)-1-nitrobenzol: Eine Lösung von 4-tert-Butyl-2-nitrophenol (30 g, 0,15 mol) und tetra-n-Butylammoniumfluorid (0,771 g, 3,0 mmol) in Ethylencarbonat (10,24 ml, 0,15 mol) wurde bei 150 °C für 18 h geheizt, dann auf Raumtemp. abgekühlt und zwischen Wasser (50 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) getrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (20 EtOAc/80 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein braunes Öl (35,1 g, 90 %) hervorzubringen: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,10-4,14 (t, J=5,0 Hz, 2H), 4,85 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,75 (d, J=2,6 Hz, 1H).

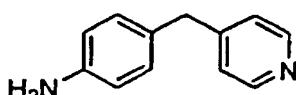


**[0086]** Schritt 2. 5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxyethoxy)-1-nitrobenzol: Eine Lösung von 5-tert-Butyl-2-(2-hydroxyethoxy)-1-nitrobenzol (0,401 g, 1,68 mmol), di-tert-Butyldicarbonat (0,46 ml, 2,0 mmol) und Dimethylaminopyridin (0,006 g, 0,05 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) wurde bei Raumtemp. für 30 min gerührt, wobei TLC bei dieser Zeit einen Verbrauch des Ausgangsmaterials anzeigte. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (3 % MeOH/97 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein gelbes Öl (0,291 g, 51 %) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 4,31 (br s, 4H), 7,27 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,6 Hz, 1H).



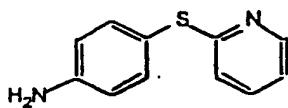
**[0087]** Schritt 3. 5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxyethoxy)anilin: Zu einer Mischung von 5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxyethoxy)-1-nitrobenzol (0,290 g, 0,68 mmol) und 5%igem Pd/C (0,058 g) in MeOH (2 ml) wurde Ammoniumformiat (0,216 g, 3,42 mmol), und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemp. für 12 h gerührt, dann durch ein Kissen aus Celite® mit Hilfe von EtOH gefiltert. Das Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (2 % MeOH/98 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein blassgelbes Öl (0,232 g, 87 %) zu ergeben: TLC (20 % EtOAc/80 Hexan) R<sub>f</sub> 0,63; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 4,03-4,06 (m, 2H), 4,30-4,31 (m, 2H), 4,54 (br s, 2H), 6,47 (dd, J=2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,64-6,67 (m, 2H).

#### A11. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Hydrierung von einem Nitroaren



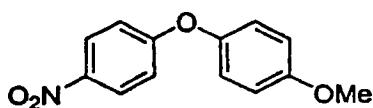
**[0088]** 4-(4-Pyridinylmethyl)anilin: Zu einer Lösung von 4-(4-Nitrobenzyl)pyridin (7,0 g, 32,68 mmol) in EtOH (200 ml) wurde 10%iger Pd/C (0,7 g) hinzugefügt, und die resultierende Aufschämmung wurde unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (50 psi) geschüttelt, wobei ein Parr-Schüttler verwendet wurde. Nach 1 h zeigten TLC und <sup>1</sup>H-NMR eines Aliquots eine vollständige Reaktion an. Die Mischung wurde durch ein kurzes Kissen aus Celite® gefiltert. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, um einen weißen Feststoff (5,4 g, 90 %) hervorzubringen: <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 3,74 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,48 (d, J=8,46 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,09 Hz, 2H), 7,16 (d, J=5,88 Hz, 2H), 8,40 (d, J=5,88 Hz, 2H); EI-MS m/z 184 (M<sup>+</sup>). Dieses Material wurde in Harnstoffbildungsreaktionen ohne weitere Reinigung verwendet.

## A12 Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über eine Reduktion eines Nitroarens durch Auflösung eines Metalls

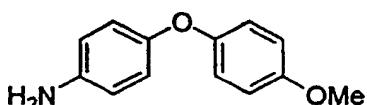


**[0089]** 4-(2-Pyridinylthio)anilin: Zu einer Lösung von 4-(2-Pyridinylthio)-1-nitrobenzol (Menai ST 3355A; 0,220 g, 0,95 mmol) und H<sub>2</sub>O (0,5 ml) in AcOH (5 ml) wurde Eisenpulver (0,317 g, 5,68 mmol) hinzugefügt, und die resultierende Aufschämmung wurde für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (75 ml) und H<sub>2</sub>O (50 ml) verdünnt, durch portionsweises Hinzufügen von festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 10 basisch gemacht (Vorsicht: schäumen). Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), in vacuo konzentriert. Der verbleibende Feststoff wurde durch MPLC (30 % EtOAc/70 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein dickes Öl (0,135 g, 70 %) zu ergeben: TLC (30 EtOAc/70 % Hexane) R<sub>f</sub> 0,20.

## A13a. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

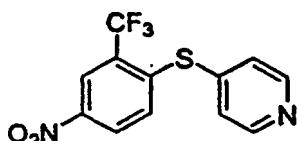


**[0090]** Schritt 1. 1-Methoxy-4-(4-nitrophenoxy)benzol: Zu einer Suspension von NaH (95 %, 1,50 g, 95 mmol) in DMF (100 ml) bei Raumtemp. wurde tropfenweise eine Lösung von 4-Methoxyphenol (7,39 g, 59 mmol) in DMF (50 ml) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 1 h gerührt, dann wurde eine Lösung von 1-Fluor-4-nitrobenzol (7,0 g, 49 mmol) in DMF (50 ml) tropfenweise hinzugefügt, um eine dunkelgrüne Lösung zu bilden. Die Reaktion wurde über Nacht bei 95 °C geheizt, dann auf Raumtemp. abgekühlt, mit H<sub>2</sub>O abgeschreckt und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc (200 ml) und H<sub>2</sub>O (200 ml) partitioniert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit H<sub>2</sub>O (2 × 200 ml), einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und in Vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde trituriert (Et<sub>2</sub>O/Hexan), um 1-Methoxy-4-(4-nitrophenoxy)benzol (12,2 g, 100 %) hervorzu bringen: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (s, 3H), 6,93-7,04 (m, 6H), 8,18 (d, J=9,2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M<sup>+</sup>).



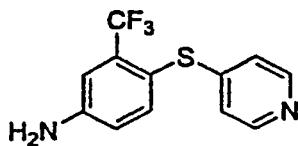
**[0091]** Schritt 2. 4-(4-Methoxyphenoxy)anilin: Zu einer Lösung von 1-Methoxy-4-(4-nitrophenoxy)benzol (12,0 g, 49 mmol) in EtOAc (250 ml) wurde 5%iger Pt/C (1,5 g) hinzugefügt, und die resultierende Aufschämmung wurde unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (50 psi) für 18 h geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen aus Celite® mit Hilfe von EtOAc gefiltert und in vacuo konzentriert, um ein Öl zu ergeben, welches sich langsam verfestigte (10,6 g, 100 %): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,54 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,79-6,92 (m, 6H); EI-MS m/z 215 (M<sup>+</sup>).

## A13b. Allgemeines Verfahren zur Herstellung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion



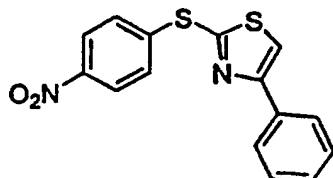
**[0092]** Schritt 1. 3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzol: Eine Lösung von 4-Mercaptopyridin (2,8 g, 24 mmol), 2-Fluor-5-nitrobenzotrifluorid (5 g, 23,5 mmol) und Kaliumcarbonat (6,1 g, 44,3 mmol) in wasserfreiem DMF (80 ml) wurde bei Raumtemperatur und unter Argon über Nacht gerührt. TLC zeigte eine vollständige Reaktion. Die Mischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt, und die wässrige Schicht wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 ml) rückextrahiert. Die organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter verminderter Druck konzentriert. Der feste Rückstand

wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  trituriert, um das gewünschte Produkt als einen gelbbraunen Feststoff (3,8 g, 54 %) hervorzu bringen: TLC (30 %  $\text{EtOAc}/70\%$  Hexan)  $R_f$  0,06;  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7,33 (dd,  $J=1,2, 4,2$  Hz, 2H), 7,78 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 8,46 (dd,  $J=2,4, 8,7$  Hz, 1H), 8,54-8,56 (m, 3H).

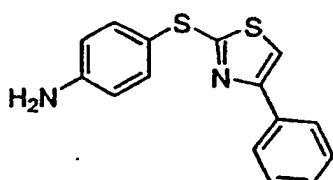


**[0093]** Schritt 2. 3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin: Eine Aufschlämmung von 3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)nitrobenzol (3,8 g, 12,7 mmol), Eisenpulver (4,0 g, 71,6 mmol), Essigsäure (100 ml) und Wasser (1 ml) wurde bei Raumtemp. für 4 h gerührt. Die Mischung wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit einer 4 N NaOH-Lösung auf pH 4 eingestellt. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch ein Kissen aus Silica gefiltert (Gradient von 50 %  $\text{EtOAc}/50\%$  Hexan bis 60  $\text{EtOAc}/40\%$  Hexan, um das gewünschte Produkt (3,3 g) hervorzu bringen: TLC (50  $\text{EtOAc}/50\%$  Hexan)  $R_f$  0,10;  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  6,21 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 3H), 7,10 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H).

A13c. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

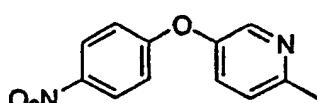


**[0094]** Schritt 1. 4-(2-(4-Phenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzol: Eine Lösung von 2-Mercapto-4-phenylthiazol (4,0 g, 20,7 mmol) in DMF (40 ml) wurde mit 1-Fluor-4-nitrobenzol (2,3 ml, 21,7 mmol) behandelt, gefolgt von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,18 g, 23 mmol), und die Mischung wurde bei annähernd 65 °C über Nacht geheizt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit  $\text{EtOAc}$  (100 ml) verdünnt, nacheinander mit Wasser (100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert. Der feste Rückstand wurde mit einer  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ -Lösung trituriert, um das gewünschte Produkt (6,1 g) hervorzu bringen: TLC (25 %  $\text{EtOAc}/75\%$  Hexan)  $R_f$  0,49;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,47 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,90 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H), 8,19 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H).



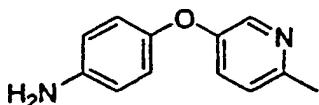
**[0095]** Schritt 2. 4-(2-(4-Phenyl)thiazolyl)thioanilin: 4-(2-(4-Phenyl)thiazolyl)thio-1-nitrobenzol wurde auf analoge Weise wie bei der Herstellung von 3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin reduziert: TLC (25 %  $\text{EtOAc}/75\%$  Hexan)  $R_f$  0,18;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,89 (br s, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,26-7,53 (m, 6H), 7,85-7,89 (m, 2H).

A13d. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion



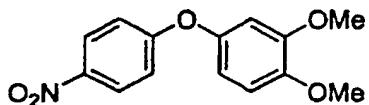
**[0096]** Schritt 1. 4-(6-Methyl-3-pyridinyl)oxy-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 5-Hydroxy-2-Methylpyridin (5,0 g, 45,8 mmol) und 1-Fluor-4-nitrobenzol (6,5 g, 45,8 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,0 g, 91,6 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die Mischung wurde bei der Refluxtemp. unter Rühren für 18

h geheizt, und man ließ sie dann auf Raumtemp. abkühlen. Die resultierende Mischung wurde in Wasser (200 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (3 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt (8,7 g, 83 %) hervorzubringen. Dieses Material wurde zum nächsten Schritt ohne weitere Reinigung überführt.

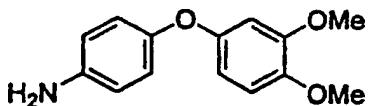


**[0097]** Schritt 2. 4-(6-Methyl-3-pyridinyl)anilin: Eine Lösung von 4-(6-Methyl-3-pyridinyl)anilin (4,0 g, 17,3 mmol) in EtOAc (150 ml) wurde zu 10%igem Pd/C (0,500 g, 0,47 mmol) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde unter einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (Ballon) gebracht, und man ließ sie für 18 h bei Raumtemp. röhren. Die Mischung wurde dann durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen gelbbraunen Feststoff (3,2 g, 92 %) hervorzubringen: EI-MS m/z 200 ( $\text{M}^+$ ).

A13e. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

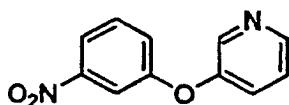


**[0098]** Schritt 1. 4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenol (1,0 g, 6,4 mmol) und 1-Fluor-4-nitrobenzol (700  $\mu\text{l}$ , 6,4 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,8 g, 12,9 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die Mischung wurde bei der Refluxtemp. unter Röhren für 18 h geheizt, und man ließ sie dann auf Raumtemp. abkühlen. Die Mischung wurde in Wasser (100 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (3 × 50 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt (0,8 g, 54 %) hervorzubringen. Das Rohprodukt wurde zum nächsten Schritt ohne weitere Reinigung überführt.

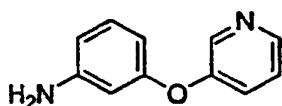


**[0099]** Schritt 2. 4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)anilin: Eine Lösung von 4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-1-nitrobenzol (0,8 g, 3,2 mmol) in EtOAc (50 ml) wurde zu 10%igem Pd/C (0,100 g) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde unter einer  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (Ballon) gebracht, und man ließ sie für 18 h bei Raumtemp. röhren. Die Mischung wurde dann durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (0,6 g, 75 %) hervorzubringen: EI-MS m/z 245 ( $\text{M}^+$ ).

A13f. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

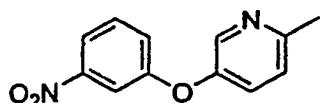


**[0100]** Schritt 1. 3-(3-Pyridinyl)anilin: Zu einer Lösung von 3-Hydroxypyridin (2,8 g, 29,0 mmol), 1-Brom-3-nitrobenzol (5,9 g, 29,0 mmol) und Kupfer(I)bromid (5,0 g, 34,8 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,0 g, 58,1 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei der Refluxtemp. unter Röhren für 18 h geheizt, und man ließ sie dann auf Raumtemp. abkühlen. Die Mischung wurde dann in Wasser (200 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (3 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und in vacuo konzentriert. Das resultierende Öl wurde durch Flash-Chromatographie (30 % EtOAc/70 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt (2,0 g, 32 %) hervorzubringen. Dieses Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

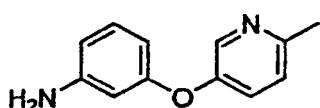


**[0101]** Schritt 2. 3-(3-Pyridinylmethoxy)anilin: Eine Lösung von 3-(3-Pyridinylmethoxy)-1-nitrobenzol (2,0 g, 9,2 mmol) in EtOAc (100 ml) wurde zu 10%igem Pd/C (0,200 g) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde unter eine H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) gebracht, und man ließ sie für 18 h bei Raumtemp. röhren. Die Mischung wurde dann durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt als ein rotes Öl (1,6 g, 94 %) hervorzubringen: EI-MS m/z 186 (M<sup>+</sup>).

A13g. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

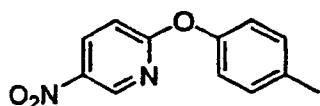


**[0102]** Schritt 1. 3-(5-Methyl-3-pyridinylmethoxy)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-5-Methylpyridin (5,0 g, 45,8 mmol), 1-Brom-3-nitrobenzol (12,0 g, 59,6 mmol) und Kupfer(I)iodid (10,0 g, 73,3 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,0 g, 91,6 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die Mischung wurde bei der Refluxtemp. unter Rühren für 18 h geheizt, und man ließ sie dann auf Raumtemp. abkühlen. Die Mischung wurde dann in Wasser (200 ml) gegossen und mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser (3 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Das resultierende Öl wurde durch Flash-Chromatographie (30 % EtOAc/70 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt (1,2 g, 13 %) hervorzubringen.

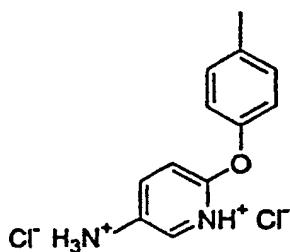


**[0103]** Schritt 2. 3-(5-Methyl-3-pyridinylmethoxy)-1-nitrobenzol: Eine Lösung von 3-(5-Methyl-3-pyridinylmethoxy)-1-nitrobenzol (1,2 g, 5,2 mmol) in EtOAc (50 ml) wurde zu 10%igem Pd/C (0,100 g) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde unter eine H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) gebracht, und man ließ sie für 18 h bei Raumtemp. röhren. Die Mischung wurde dann durch ein Kissen aus Celite® gefiltert und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt als ein rotes Öl (0,9 g, 86 %) hervorzubringen: CI-MS m/z 201 ((M+H)<sup>+</sup>).

A13h. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

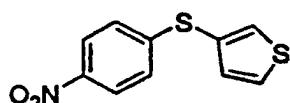


**[0104]** Schritt 1. 5-Nitro-2-(4-methylphenoxy)pyridin: Zu einer Lösung von 2-Chlor-5-nitropyridin (6,34 g, 40 mmol) in DMF (200 ml) wurde 4-Methylphenol (5,4 g, 50 mmol, 1,25 Äqu.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,28 g, 60 mmol, 1,5 Äquiv.) hinzugefügt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser (600 ml) behandelt, um ein Präzipitat zu erzeugen. Die Mischung wurde für 1 h gerührt, und die Feststoffe wurden abgetrennt und nacheinander mit einer 1 N NaOH-Lösung (25 ml), Wasser (25 ml) und Pet.-ether (25 ml) gewaschen, um das gewünschte Produkt (7,05 g, 76 %) zu ergeben: SP 80–82 °C; TLC (30 % EtOAc/70 % Pet.-ether) R<sub>f</sub> 0,79; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (s, 3H), 7,08 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,19 (d, J=9,20 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,09 Hz, 2H), 8,58 (dd, J=2,94, 8,82 Hz, 1H), 8,99 (d, J=2,95 Hz, 1H); FAB-MS m/z (rel. Abundanz) 231 ((M+H)<sup>+</sup>), 100 %).

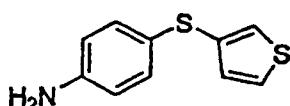


**[0105]** Schritt 2. 5-Amino-2-(4-methylphenoxy)pyridin-Dihydrochlorid: Eine Lösung von 5-Nitro-2-(4-methylphenoxy)pyridin (6,94 g, 30 mmol, 1 Äqu.) und EtOH (10 ml) in EtOAc (190 ml) wurde mit Argon gereinigt, dann mit 10%igem Pd/C (0,60 g) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde dann unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gebracht und kräftig für 2,5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kissen aus Celite® gefiltert. Eine Lösung von HCl in Et<sub>2</sub>O wurde zum Filtrat tropfenweise hinzugefügt. Das resultierende Präzipitat wurde abgetrennt und mit EtOAc gewaschen, um das gewünschte Produkt (7,56 g, 92 %) zu ergeben: SP 208–210 °C (dec); TLC (50 % EtOAc/50 % Pet.-ether) R<sub>f</sub> 0,42; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (s, 3H), 6,98 (d, J=8,45 Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,82 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,09 Hz, 2H), 8,46 (dd, J=2,57, 8,46 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,57 Hz, 1H); EI-MS m/z (rel. Abundanz) (M<sup>+</sup>, 100 %).

A13i. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

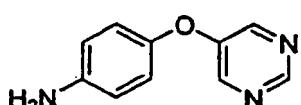


**[0106]** Schritt 1. 4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-Nitrothiophenol (80%ige Reinheit, 1,2 g, 6,1 mmol), 3-Bromthiophen (1,0 g, 6,1 mmol) und Kupfer(II)oxid (0,5 g, 3,7 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) wurde KOH (0,3 g, 6,1 mmol) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde bei 130 °C unter Röhren für 42 h geheizt, und man ließ sie dann auf Raumtemp. abkühlen. Die Reaktionsmischung wurde dann in eine Mischung von Eis und einer 6 N HCl-Lösung (200 ml) gegossen, und die resultierende wässrige Mischung wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit einer 1 M NaOH-Lösung (2 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Das zurückbleibende Öl wurde durch MPLC (Silicagel; Gradient von 10 % EtOAc/90 % Hexan bis 5 EtOAc/95 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt (0,5 g, 34 %) hervorzu bringen. GC-MS m/z 237 (M<sup>+</sup>).



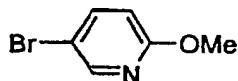
**[0107]** Schritt 2. 4-(3-Thienylthio)anilin: 4-(3-Thienylthio)-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B1 beschrieben.

A13j. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion

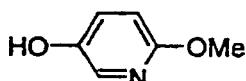


**[0108]** 4-(5-Pyrimininyloxy)anilin: 4-Aminophenol (1,0 g, 9,2 mmol) wurde in DMF (20 ml) gelöst, dann wurden 5-Brompyridin (1,46 g, 9,2 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 g, 13,7 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wurde für 18 h auf 100 °C und für 48 h auf 130 °C geheizt, wobei bei dieser Zeit eine GC-MS-Analyse etwas verbleibendes Ausgangsmaterial anzeigen. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemp. abgekühlt und mit Wasser verdünnt (50 ml). Die resultierende Lösung wurde mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Die zurückbleibenden Feststoffe wurden durch MPLC (50 % EtOAc/50 % Hexane) gereinigt, um das gewünschte Amin (0,650 g, 38 %) zu ergeben.

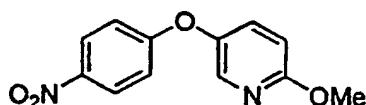
A13k. Allgemeines Verfahren zur Bildung von substituiertem Anilin über Nitroarenbildung durch nukleophile aromatische Substitution gefolgt von Reduktion



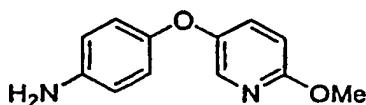
**[0109]** Schritt 1. 5-Brom-2-methoxypyridin: Eine Mischung von 2,5-Dibrompyridin (5,5 g, 23,2 mmol) und Na-OMe (3,76 g, 69,6 mmol) in MeOH (60 ml) wurde bei 70 °C in einem versiegelten Reaktionsgefäß für 42 h geheizt, dann ließ man sie auf Raumtemp. abkühlen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (50 ml) behandelt und mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert, um ein blassgelbes flüchtiges Öl (4,1 g, 95 % Ausbeute) zu ergeben: TLC (10 % EtOAc/90 % Hexan)  $R_f$  0,57.



**[0110]** Schritt 2. 5-Hydroxy-2-methoxypyridin: Zu einer gerührten Lösung von 5-Brom-2-methoxypyridin (8,9 g, 47,9 mmol) in THF (175 ml) bei -78 °C wurde eine n-Butyllithiumlösung (2,5 M in Hexan; 28,7 ml, 71,8 mmol) tropfenweise hinzugefügt, und man ließ die resultierende Mischung bei -78 °C für 45 min röhren. Trimethylborat (7,06 ml, 62,2 mmol) wurde über eine Spritze hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde für weitere 2 h gerührt. Die hellorange Reaktionsmischung wurde auf 0 °C angewärmt und wurde mit einer Mischung aus einer 3 N NaOH-Lösung (25 ml, 71,77 mmol) und einer Wasserstoffperoxidlösung (30 %, annähernd 50 ml) behandelt. Die resultierende gelbe und leicht trübe Reaktionsmischung wurde für 30 min auf Raumtemp. angewärmt und dann für 1 h auf die Refluxtemp. geheizt. Man ließ die Reaktionsmischung dann auf Raumtemp. abkühlen. Die wässrige Schicht wurde mit einer 1 N HCl-Lösung neutralisiert, dann mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert, um ein viskoses gelbes Öl (3,5 g, 60 %) zu ergeben.

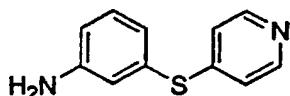


**[0111]** Schritt 3. 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzol: Zu einer gerührten Aufschlämmung von NaH (97 %, 1,0 g, 42 mmol) in wasserfreiem DMF (100 ml) wurde eine Lösung von 5-Hydroxy-2-methoxypyridin (3,5 g, 28 mmol) in DMF (100 ml) hinzugefügt. Man ließ die resultierende Mischung bei Raumtemp. für 1 h röhren, 4-Fluornitrobenzol (3 ml, 28 mmol) wurde über eine Spritze hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf 95 °C geheizt, dann mit Wasser (25 ml) behandelt und mit EtOAc (2 × 75 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert. Das zurückbleibende braune Öl wurde kristallisiert (EtOAc/Hexan), um gelbe Kristalle (5,23 g, 75 %) hervorzubringen.



**[0112]** Schritt 4. 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxyanilin: 4-(5-(2-Methoxy)pyridyl)oxy-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B3d, Schritt 2 beschrieben.

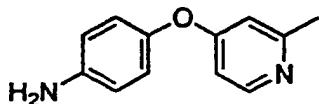
A14a. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nukleophile aromatische Substitution unter Verwendung eines Halogenpyridins



**[0113]** 3-(4-Pyridinylthio)anilin: Zu einer Lösung von 3-Aminothiophenol (3,8 ml, 34 mmol) in wasserfreiem DMF (90 ml) wurde 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (5,4 g, 35,6 mmol), gefolgt von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,7 g, 121 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. für 1,5 h gerührt, dann mit EtOAc (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc (2 × 100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet  $\text{MgSO}_4$  und

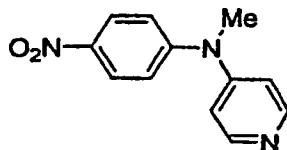
unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch ein Kissen aus Silica (Gradient von 50 % EtOAc/50 % Hexan bis 70 EtOAc/30 % Hexan) gefiltert, und das resultierende Material wurde mit Et<sub>2</sub>O/Hexan-Lösung trituriert, um das gewünschte Produkt (4,6 g, 66 %) hervorzubringen: TLC (100 % Ethylacetat) R<sub>f</sub> 0,29, <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 5,41 (s, 2H), 6,64-6,74 (m, 3H), 7,01 (d, J=4,8, 2H), 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J=4,8, 2H).

A14b. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nukleophile aromatische Substitution unter Verwendung eines Halogenpyridins

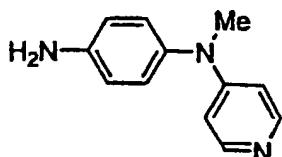


[0114] 4-(2-Methyl-4-pyridinyl)aniline: Zu einer Lösung von 4-Aminophenol (3,6 g, 32,8 mmol) und 4-Chlorpicolin (5,0 g, 39,3 mmol) im wasserfreiem DMPU (50 ml) wurde Kalium-tert-butoxid (7,4 g, 65,5 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 100 °C unter Rühren für 18 h geheizt, dann ließ man sie auf Raumtemp. abkühlen. Die resultierende Mischung wurde in Wasser gegossen (200 ml) und mit EtOAc (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (3 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Das resultierende Öl wurde durch Flash-Chromatographie (50 % EtOAc/50 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt als ein gelbes Öl (0,7 g, 9 %) hervorzubringen: Cl-MS m/z 201 ((M+H)<sup>+</sup>).

A14c. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über nukleophile aromatische Substitution unter Verwendung eines Halogenpyridins

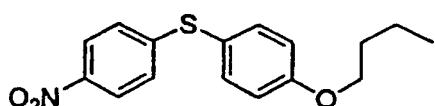


[0115] Schritt 1. Methyl(4-nitrophenyl)-4-pyridylamin: Zu einer Suspension von N-Methyl-4-nitroanilin (2,0 g, 13,2 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,2 g, 52,2 mmol) in DMPU (30 ml) wurde 4-Chlorpyridin-Hydrochlorid (2,36 g, 15,77 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei 90 °C für 20 h geheizt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Silicagel, Gradient von 80 % EtOAc/20 % Hexanen bis 100 EtOAc) gereinigt, um Methyl(4-nitrophenyl)-4-pyridylamin (0,42 g) hervorzubringen.



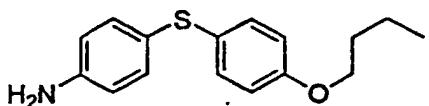
[0116] Schritt 2. Methyl(4-aminophenyl)-4-pyridylamin: Methyl(4-nitrophenyl)-4-pyridylamin wurde auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B1 beschrieben.

A15. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem Anilin über Phenolalkylierung gefolgt von Reduktion eines Nitroarens



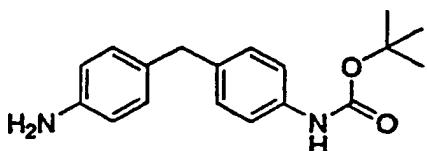
[0117] Schritt 1. 4-(4-Butoxyphenyl)thio-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-(4-Nitrophenylthio)phenol (1,5 g, 6,07 mmol) im wasserfreiem DMF (75 ml) bei 0 °C wurde NaH (60 % in Mineralöl, 0,267 g, 6,67 mmol) hinzugefügt. Die braune Suspension wurde bei 0 °C gerührt bis die Gasentwicklung stoppte (15 min), dann wurde eine Lösung von Iodbutan (1,12 g, 0,690 ml, 6,07 mmol) in wasserfreiem DMF (20 ml) tropfenweise über 15

min bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt, wobei TLC bei dieser Zeit die Anwesenheit von unreagiertem Phenol anzeigen, und weiteres Iodbutan (56 mg, 0,035 ml, 0,303 mmol, 0,05 Äquiv.) und NaH (13 mg, 0,334 mmol) wurden hinzugefügt. Die Reaktion wurde für weitere 6 h Raumtemp. gerührt, dann durch das Hinzufügen von Wasser (400 ml) abgeschreckt. Die resultierende Mischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 400 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck konzentriert, um ein klares gelbes Öl zu ergeben, welches durch Silicagelchromatographie (Gradient von 20 % EtOAc/80 % Hexan bis 50 % EtOAc/50 % Hexan) gereinigt wurde, um das Produkt als einen gelben Feststoff (1,24 g, 67 %) zu ergeben: TLC (20 % EtOAc/80 % Hexan) R<sub>f</sub> 0,75, <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,42 (app hex, J=7,5 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 4,01 (t, J=6,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J=9 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, J=9 Hz, 2H).



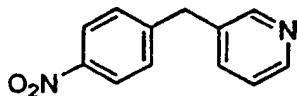
[0118] Schritt 2. 4-(4-Butoxyphenyl)thioanilin: 4-(4-Butoxyphenyl)thio-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf eine Weise analog zu der Herstellung von 3-(Trifluormethyl)-4-(4-pyridinylthio)anilin (Verfahren B3b, Schritt 2) reduziert: TLC (33 % EtOAc/77 % Hexan) R<sub>f</sub> 0,38.

#### A16. Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituierten Anilinen durch die Acylierung von Diaminoarenen

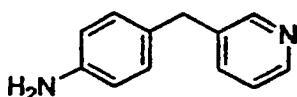


[0119] 4-(4-tert-Butoxycarbamoylbenzyl)anilin: Zu einer Lösung von 4,4'-Methylenedianilin (3,00 g, 15,1 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei Raumtemp. wurde eine Lösung von di-tert-Butyldicarbonat (3,30 g, 15,1 mmol) in wasserfreiem THF (10 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei der Refluxtemp. für 3 h geheizt, wobei bei dieser Zeit TLC die Anwesenheit von unreagiertem Methylenedianilin anzeigen. Weiteres di-tert-Butyldicarbonat (0,664 g, 3,03 mmol, 0,02 Äquiv.) wurde hinzugefügt, und die Reaktion wurde bei der Refluxtemp. für 16 h gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (200 ml) verdünnt, nacheinander mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml), Wasser (100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck konzentriert. Der resultierende weiße Feststoff wurde durch Silicagelchromatographie (Gradient von 33 % EtOAc/67 % Hexan bis 50 % EtOAc/50 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (2,09 g, 46 %) hervorzubringen: TLC (50 % EtOAc/50 % Hexan) R<sub>f</sub> 0,45, <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,85 (br s, 2H), 6,44 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,1 Hz, 2H), 9,18 (br s, 1H); FAB-MS m/z 298 (M<sup>+</sup>).

#### A17. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylaminen über elektrophile Nitrierung gefolgt von Reduktion



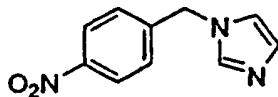
[0120] Schritt 1. 3-(4-Nitrobenzyl)pyridin: Eine Lösung von 3-Benzylpyridin (4,0 g, 23,6 mmol) und 70%iger Salpetersäure (30 ml) wurde über Nacht bei 50 °C geheizt. Man ließ die resultierende Mischung auf Raumtemp. abkühlen, dann goss man sie in Eiswasser (350 ml). Die wässrige Mischung wurde dann mit einer 1 N NaOH-Lösung basisch gemacht, dann mit Et<sub>2</sub>O (4 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser (3 × 100 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Das zurückbleibende Öl wurde mit MPLC (Silicagel, 50 % EtOAc/50 % Hexan) gereinigt, dann umkristallisiert (EtOAc/Hexan), um das gewünschte Produkt (1,0 g, 22 %) hervorzubringen: GC-MS m/z 214 (M<sup>+</sup>).



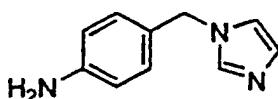
[0121] Schritt 2. 3-(4-Pyridinyl)methylanilin: 3-(4-Nitrobenzyl)pyridin wurde zu dem Anilin auf analoge Weise

reduziert wie in Verfahren B1 beschrieben.

A18. Allgemeines Verfahren zur Synthese von Arylaminen über Substitution mit Nitrobenzylhalogeniden gefolgt von Reduktion

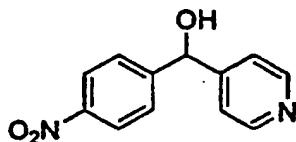


**[0122]** Schritt 1. 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von Imidazol (0,5 g, 7,3 mmol) und 4-Nitrobenzylbromid (1,6 g, 7,3 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (30 ml) wurde  $K_2CO_3$  (1,0 g, 7,3 mmol) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt, dann in Wasser (200 ml) gegossen, und die resultierende wässrige Lösung wurde mit EtOAc ( $3 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit Wasser ( $3 \times 50$  ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung ( $2 \times 50$  ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und in *vacuo* konzentriert. Das zurückbleibende Öl wurde durch MPLC (Sili-cagel, 25 % EtOAc/75 % Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt (1,0 g, 91 %) hervorzubringen: EI-MS m/z 203 ( $M^+$ ).

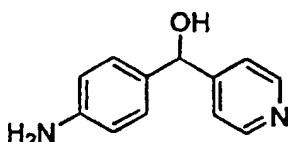


**[0123]** Schritt 2. 4-(1-Imidazolylmethyl)anilin: 4-(1-Imidazolylmethyl)-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B2 beschrieben.

A19. Bildung von substituierten Hydroxymethylanilinen durch Oxidation von Nitrobenzylverbindungen gefolgt von Reduktion

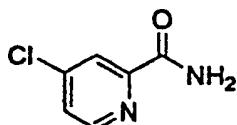


**[0124]** Schritt 1. 4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methyl)-1-nitrobenzol: Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Nitrobenzyl)pyridin (6,0 g, 28 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (90 ml) wurde m-CPBA (5,80 g, 33,6 mmol) bei 10 °C hinzugefügt, und die Mischung wurde bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit einer 10%igen  $NaHSO_3$ -Lösung (50 ml), einer gesättigten  $K_2CO_3$ -Lösung (50 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert. Der resultierende gelbe Feststoff (2,68 g) wurde in wasserfreiem Essigsäureanhydrid (30 ml) gelöst und bei der Refluxtemperatur über Nacht geheizt. Die Mischung wurde unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in  $MeOH$  (25 ml) gelöst und mit einer 20%igen wässrigen  $NH_3$ -Lösung (30 ml) behandelt. Die Mischung wurde bei Raumtemp. für 1 h gerührt, wurde dann unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in eine Mischung von Wasser (50 ml) und  $CH_2Cl_2$  (50 ml) gegossen. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ), unter verminderter Druck konzentriert und durch Säulenchromatographie (80 % EtOAc/20 Hexan) gereinigt, um das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff (0,53 g, 8 %) hervorzubringen: SP 110–118 °C; TLC (80 % EtOAc/20 % Hexan)  $R_f$  0,12; FAB-MS m/z 367 ( $(M+H)^+$ , 100 %).

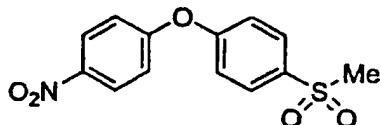


**[0125]** Schritt 2. 4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methylanilin: 4-(1-Hydroxy-1-(4-pyridyl)methyl)-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B2, Schritt 2 beschrieben.

## A20. Bildung von 2-(N-Methylcarbamoyl)pyridinen über die Menisci-Reaktion

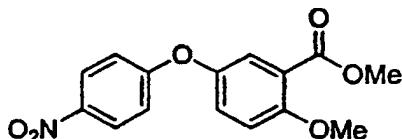


**[0126]** Schritt 1. 2-(N-Methylcarbamoyl)-4-chloropyridin. (Vorsicht: dies ist eine hoch riskante, potenziell explosive Reaktion.) Zu einer Lösung von 4-Chlorpyridin (10,0 g) in N-Methylformamid (250 ml) unter Argon bei Umgebungstemp. wurde konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3,55 ml) (exotherm) hinzugefügt. Hierzu wurde  $\text{H}_2\text{O}_2$  (17 ml, 30 % Gewicht in  $\text{H}_2\text{O}$ ), gefolgt von  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0,55 g) hinzugefügt, um eine exotherme Reaktion zu bilden. Die Reaktion wurde in Dunkelheit bei Umgebungstemp. für 1 h gerührt und wurde langsam über 4 h auf 45 °C geheizt. Als das Sprudeln abklang, wurde die Reaktion für 16 h bei 60 °C geheizt. Die undurchsichtige braune Lösung wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (700 ml) gefolgt von einer 10%igen NaOH-Lösung (250 ml) verdünnt. Die wässrige Mischung wurde mit EtOAc (3 × 500 ml) extrahiert, und die organischen Schichten wurden getrennt mit einer gesättigten NaCl-Lösung (3 × 150 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und durch ein Kissen aus Silicagel gefiltert, wobei mit EtOAc eluiert wurde. Das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt, und der braune Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie (Gradient von 50 EtOAc/50 % Hexan bis 80 % EtOAc/20 % Hexan) gereinigt. Das resultierende gelbe Öl kristallisierte bei 0 °C über 72 h, um 2-(N-Methylcarbamoyl)-4-chlorpyridin als Ausbeute (0,61 g, 5,3 %) zu ergeben: TLC (50% EtOAc/50% Hexan)  $R_f$  0,50; MS;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,44 (d, 1H,  $J=5,1$  Hz, CHN), 8,21 (s, 1H, CHCCO), 7,96 (b s, 1H, NH), 7,43 (dd, 1H,  $J=2,4, 5,4$  Hz, CICHNC), 3,04 (d, 3H,  $J=5,1$  Hz, Methyl); CI-MS  $m/z$  171 (( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup>).

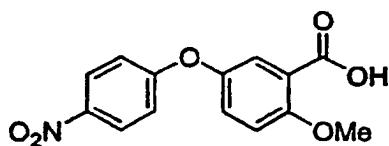
A21. Allgemeines Verfahren zur Synthese von  $\omega$ -Sulfonylphenylianilinen

**[0127]** Schritt 1. 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von 4-(4-Methylthiophenoxy)-1-nitrobenzol (2 g, 7,66 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) bei 0 °C wurde langsam m-CPBA (57–86 %, 4 g) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer 1 N NaOH-Lösung (25 ml) behandelt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit einer 1 N NaOH-Lösung (25 ml), Wasser (25 ml) und einer gesättigten NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter verminderter Druck konzentriert, um 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzol als einen Feststoff (2,1 g) zu ergeben.

**[0128]** Schritt 2. 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-anilin: 4-(4-Methylsulfonylphenoxy)-1-nitrobenzol wurde zu dem Anilin auf analoge Weise reduziert wie in Verfahren B3d, Schritt 2 beschrieben.

A22. Allgemeines Verfahren zur Synthese von  $\omega$ -Alkoxy- $\omega$ -carboxyphenyl-anilinen

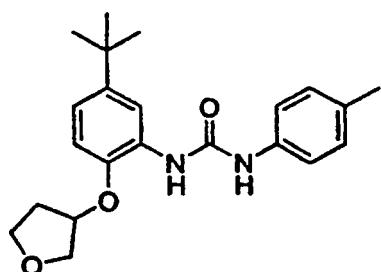
**[0129]** Schritt 1. 4-(3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenoxy)-1-nitrobenzol: Zu einer Lösung von -(3-Carboxy-4-hydroxyphenoxy)-1-nitrobenzol (hergestellt auf analoge Weise wie in Verfahren B3a, Schritt 1 beschrieben, 12 mmol) in Aceton (50 ml) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 g) und Dimethylsulfat (3,5 ml) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei der Refluxtemperatur über Nacht geheizt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Kissen aus Celite® gefiltert. Die resultierende Lösung wurde unter verminderter Druck konzentriert, auf Silicagel absorbiert und durch Säulenchromatographie (50 % EtOAc/50 % Hexan) gereinigt, um 4-(3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenoxy)-1-nitrobenzol als ein gelbes Pulver (3 g) zu ergeben: SP 115 118 °C.



**[0130]** Schritt 2. 4-(3-Carboxy-4-methoxyphenoxy)-1-nitrobenzol: Eine Mischung von 4-(3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenoxy)-1-nitrobenzol (1,2 g), KOH (0,33 g) und Wasser (5 ml) in MeOH (45 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann bei der Refluxtemperatur für 4 h geheizt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in Wasser (50 ml) gelöst, und die wässrige Mischung wurde mit einer 1 N HCl-Lösung angesäuert. Die resultierende Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert, um 4-(3-Carboxy-4-methoxyphenoxy)-1-nitrobenzol (1,04 g) zu ergeben.

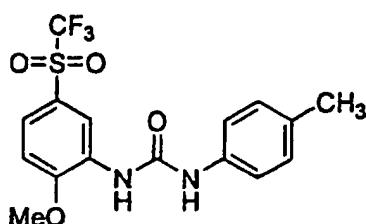
#### B. Allgemeine Verfahren zur Harnstoffbildung

##### B1a. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



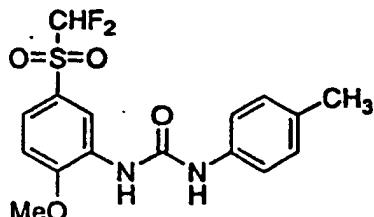
**[0131]** N-(5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuryloxy)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: Zu einer Lösung von 5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuryloxy)anilin (0,078 g, 0,33 mmol) in Toluol (2,0 ml) wurde p-Tolylisocyanat (0,048 g, 0,36 mmol) hinzugefügt, und man ließ die resultierende Mischung bei Raumtemp. für 8 h röhren, um ein Präzipitat herzustellen. Die Reaktionsmischung wurde gefiltert, und der Rückstand wurde nacheinander mit Toluol und Hexanen gewaschen, um den gewünschten Harnstoff als einen weißen Feststoff (0,091 g, 75 %) zu ergeben: SP 229-231 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (s, 9H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 3H), 4,98-5,01 (m, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,06 (d,  $J=8,09$  Hz, 2H, 7,32 (d,  $J=8,09$  Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,22 (d,  $J=2,21$  Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

##### B1b. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



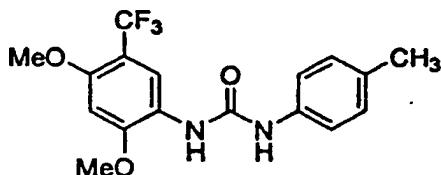
**[0132]** N-(2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: p-Tolylisocyanat (0,19 ml, 1,55 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-(trifluormethansulfonyl)anilin (0,330 g, 1,29 mmol) in EtOAc (5 ml) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um einen weißen Feststoff (0,28 g) zu ergeben. Dieses Material wurde dann durch HPLC (C-18-Säule, 50 CH<sub>3</sub>CN/50 % H<sub>2</sub>O) gereinigt, und die resultierenden Feststoffe wurden mit Et<sub>2</sub>O trituriert, um die Titelverbindung (0,198 g) bereitzustellen:  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,08 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,33 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J=2,6, 8,8$  Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,90 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 9,36 (s, 1H); FAB-MS m/z 389 ((M+1)<sup>+</sup>).

## B1c. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



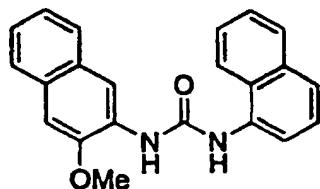
**[0133]** N-(2-Methoxy-5-(difluormethansulfonyl)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: p-Tolylisocyanat (0,058 ml, 0,46 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-(difluormethansulfonyl)anilin (0,100 g, 0,42 mmol) in EtOAc (0,5 ml) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemp. für 3 Tage gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,092 g) bereitzustellen: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,22 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,02-7,36 (m, 6H), 7,54 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H); EI-MS m/z 370 (M<sup>+</sup>).

## B1d. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



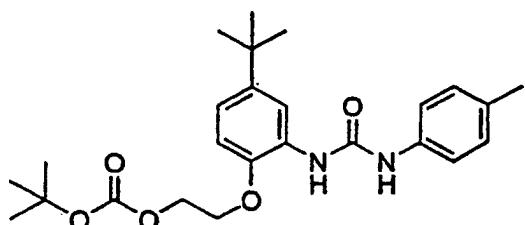
**[0134]** N-(2,4-Dimethoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: p-Tolylisocyanat (0,16 ml, 1,24 mmol) wurde zu einer Lösung von 2,4-Dimethoxy-5-(trifluormethyl)anilin (0,25 g, 1,13 mmol) in EtOAc (3 ml) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,36 g) zu ergeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,21 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H); FAB-MS m/z 355 ((M+1)<sup>+</sup>).

## B1e. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



**[0135]** N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(1-naphthyl)harnstoff: Zu einer Lösung von 2-Amino-3-methoxynaphthalin (0,253 g, 1,50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) bei Raumtemp. wurde eine Lösung von 1-Naphthylisocyanat (0,247 g, 1,50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) hinzugefügt, und man ließ die resultierende Mischung über Nacht röhren. Das resultierende Präzipitat wurde getrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, um den gewünschten Harnstoff als ein weißes Pulver (0,450 g, 90%) zu ergeben: SP 235–236 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,04 (s, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,72 (m, 6H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,05-8,08 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); FAB-MS m/z 343 ((M+H)<sup>+</sup>).

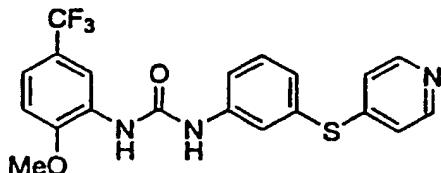
## B1f. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit einem Arylisocyanat



**[0136]** N-(5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxy)ethoxy)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: Eine Mi-

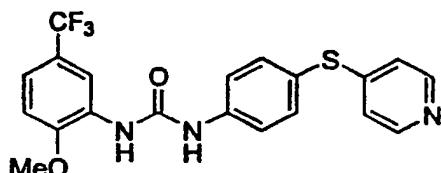
schung von 5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxy)ethoxy)anilin (Verfahren A10, 0,232 g, 0,75 mmol) und p-Tolylisocyanat (0,099 ml, 0,79 mmol) in EtOAc (1 ml) wurde bei Raumtemp. für 3 Tage gerührt, um einen Feststoff herzustellen, der abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde durch Säulenchromatographie (100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt, und der Rückstand wurde trituriert (Et<sub>2</sub>O/Hexan), um das gewünschte Produkt (0,262 g, 79%) zu ergeben: SP 155–156 °C; TLC (20 % EtOAc/80 % Hexan) R<sub>f</sub> 0,49; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 4,22–4,23 (m, 2H), 4,33–4,35 (m, 2H), 6,89–7,00 (m, 4H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H); FAB-MS m/z (relative Abundanz) 433 ((M+H)<sup>+</sup>), 6 %).

B2a. Allgemeines Verfahren zur Reaktion eines Arylamins mit Phosgen, gefolgt von einer Addition eines zweiten Arylamins



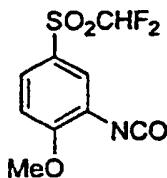
**[0137]** N-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(3-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff: Zu einer Lösung von Pyridin (0,61 ml, 7,5 mmol, 3,0 Äquiv.) und Phosgen (20 % in Toluol, 2,65 ml, 5,0 mmol, 2,0 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde 2-Methoxy-5-(trifluormethyl)anilin (0,48 g, 2,5 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Man ließ die resultierende Mischung auf Raumtemp. erwärmen, rührte für 3 h, dann wurde sie mit wasserfreiem Toluol (100 ml) behandelt und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in einer Mischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) und wasserfreiem Pyridin (10 ml) suspendiert und mit 3-(4-Pyridinylthio)anilin (0,61 g, 2,5 mmol, 1,0 Äquiv.) behandelt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt, dann in Wasser (50 ml) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit Pet.-ether behandelt, um das gewünschte Produkt als ein weißes Präzipitat (0,74 g, 70%) zu ergeben: SP 202 °C; TLC (5 % Aceton/95 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) R<sub>f</sub> 0,09; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,06 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,18 (dd, J=2,4, 4,6 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=2,2, 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,79 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,50 (dd, J=2,2, 9,2 Hz, 2H), 9,63 (s, 1H), 9,84 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)<sup>+</sup>, 70 %).

B2b. Allgemeines Verfahren zur Reaktion eines Arylamins mit Phosgen, gefolgt von einer Addition eines zweiten Arylamins

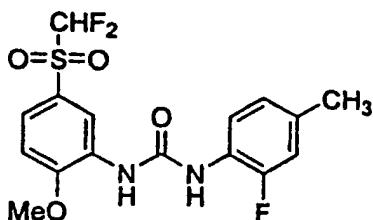


**[0138]** N-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff: Zu einer Lösung von Pyridin (0,61 ml, 7,5 mmol, 3,0 Äquiv.) und Phosgen (20 % in Toluol, 2,65 ml, 5,0 mmol, 2,0 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde 4-(4-Pyridinylthio)anilin (0,506 g, 2,5 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Nach Rühren für 3 h beim Raumtemp. wurde die Mischung mit wasserfreiem Toluol (100 ml) behandelt und dann unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in einer Mischung von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) und wasserfreiem Pyridin (10 ml) suspendiert und mit 2-Methoxy-5-(trifluormethyl)anilin (0,50 g, 2,5 mmol, 1,0 Äquiv.) behandelt. Nach Rühren der Mischung über Nacht bei Raumtemp. wurde sie in eine 1 N NaOH-Lösung (50 ml) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck konzentriert, um den gewünschten Harnstoff (0,74 g, 71 %) zu ergeben: SP 215 °C; TLC (5 % Aceton/95 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) R<sub>f</sub> 0,08; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,96 (s, 3H), 6,94 (dd, J=1,1, 4,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,2, 9,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,32 (d, J=5,1 Hz, 2H), 8,53 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,70 (s, 1H); FAB-MS m/z 420 ((M+H)<sup>+</sup>).

B3a. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit Phosgen mit Isolieren des Isocyanats gefolgt von einer Reaktion mit einem zweiten Arylamin

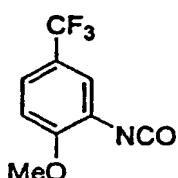


**[0139]** Schritt 1. 5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenylisocyanat: Zu einer Lösung von Phosgen (1,95 M in Toluol, 3,0 ml, 5,9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) bei 0 °C wurde eine Lösung von 5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyanilin (0,70 g, 2,95 mmol) und Pyridin (0,44 ml, 8,85 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) tropfenweise hinzugefügt. Nachdem sie bei 0 °C für 30 min und bei Raumtemp. für 3 h gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung unter verminderterem Druck konzentriert, dann mit Toluol (50 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde unter verminderterem Druck konzentriert, dann wurde sie mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) behandelt, um ein Präzipitat (Pyridinium-Hydrochlorid) herzustellen. Das resultierende Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,33 g) bereitzustellen. Dieses Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

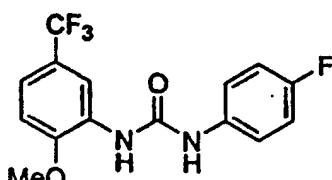


**[0140]** Schritt 2. N-(2-Methoxy-5-(difluormethansulfonyl)phenyl)-N'-(2-fluor-4-methylphenyl)harnstoff: 2-Fluor-4-methylanilin (0,022 ml, 0,19 mmol) wurde zu einer Lösung von 5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenylisocyanat (0,046 g, 0,17 mmol) in  $\text{EtOAc}$  (1 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. für 3 Tage gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,055 g) bereitzustellen:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,24 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,93 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,01-7,36 (m, 3H), 7,56 (dd,  $J=2,4, 8,6$  Hz, 1H), 7,98 (app t,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,79 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,26 (s, 1H); FAB-MS  $m/z$  389 ( $(\text{M}+1)^+$ ).

B3b. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines Arylamins mit Phosgen mit Isolieren des Isocyanats gefolgt von einer Reaktion mit einem zweiten Arylamin



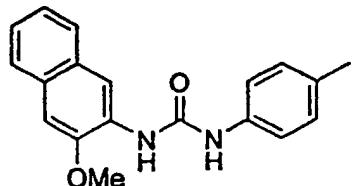
**[0141]** Schritt 1. 2-Methoxy-5-trifluormethylphenylisocyanat: Zu einer Lösung von Phosgen (1,93 M in Toluol, 16 ml, 31,4 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 ml) bei 0 °C wurde eine Lösung von 2-Methoxy-5-(trifluormethyl)anilin (3,0 g, 15,7 mmol) und Pyridin (2,3 ml, 47,1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) tropfenweise hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei 0 °C für 30 min und bei Raumtemp. für 3 h gerührt, dann unter verminderterem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mit Toluol (30 ml) verdünnt, unter verminderterem Druck konzentriert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  behandelt. Das resultierende Präzipitat (Pyridinium-Hydrochlorid) wurde entfernt, und das Filtrat wurde unter verminderterem Druck konzentriert, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (3,0 g) zu ergeben, welches nach Stehen bei Raumtemp. für einige Tage kristallisierte.



**[0142]** Schritt 2. N-(2-Methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-fluorophenyl)harnstoff: 4-Fluoranilin (0,24 ml,

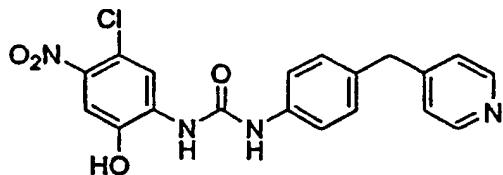
2,53 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-5-(trifluormethyl)-phenylisocyanat (0,50 g, 2,30 mmol) in EtOAc (6 ml) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. für 3 Tage gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,60 g) zu ergeben: NMR: 3,94 (s, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,30 (dd, *J*=1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 329 ((M+1)<sup>+</sup>).

B4. Allgemeines Verfahren zur Harnstoffbildung über Curtius-Umlagerung gefolgt von Fangen mit einem Amin



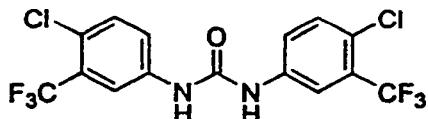
**[0143]** N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: Zu einer Lösung von 3-Methoxy-2-naphthoësäure (Verfahren A6, Schritt 2, 0,762 g, 3,80 mmol) in Et<sub>3</sub>N (0,588 ml, 4,2 mmol) in wasserfreiem Toluol (20 ml) bei Raumtemp. wurde eine Lösung von Diphenylphosphorylazid (1,16 g, 4,2 mmol) in Toluol (5 ml) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde für 2 h auf 80 °C geheizt, auf Raumtemp. abgekühlt, und p-Toluidin (0,455 g, 4,1 mmol) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde über Nacht auf 80 °C geheizt, auf Raumtemp. abgekühlt, mit einer 10%igen Citronensäurelösung abgeschreckt und mit EtOAc (2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> trituriert, um den gewünschten Harnstoff als ein weißes Pulver (0,700 g, 61 %) zu ergeben: SP 171-172 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 2,22 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,07 (d, *J*=8,49 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,67-7,72 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 307 ((M+H)<sup>+</sup>)

B5. Allgemeines Verfahren für die Reaktion eines substituierten Anilins mit N,N'-Carbonyldiimidazol gefolgt von einer Reaktion mit einem zweiten Amin



**[0144]** N-(5-Chlor-2-hydroxy-4-nitrophenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff: Eine Lösung von 4-(4-pyridinylmethyl)anilin (0,300 g, 1,63 mmol) und N,N'-Carbonyldiimidazol (0,268 g, 1,65 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) wurde bei Raumtemp. für 1 h gerührt, wobei eine TLC-Analyse bei dieser Zeit kein Ausgangsanilin anzeigen. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol (0,318 g, 1,65 mmol) behandelt und bei 40–45 °C für 48 h gerührt. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemp. abgekühlt und mit EtOAc (25 ml) verdünnt. Das resultierende Präzipitat wurde abgetrennt, um das gewünschte Produkt (0,416 g, 64 %) zu ergeben: TLC (50 % Aceton/50 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *R*<sub>f</sub> 0,40; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 3,90 (s, 2H), 7,18 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,43-8,45 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,8 (br s, 1H); FAB-MS *m/z* (rel. Abundanz) 399 ((M+H)<sup>+</sup>, 10 %).

B6. Allgemeines Verfahren für die Synthese von symmetrischen Diphenylharnstoffen als Nebenprodukte von Harnstoffbildungsreaktionen

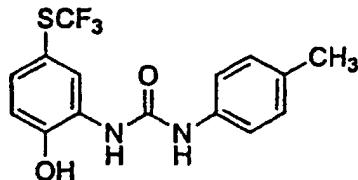


**[0145]** Bis(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff: Zu einer Lösung von 5-Amino-3-tert-butyloxazol (0,100 g) in wasserfreiem Toluol (5 ml) wurde 4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenylisocyanat (0,395 g) hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde versiegelt, bei 85 °C für 24 h geheizt und auf Raumtemp. abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde zu einer Aufschämmung von Dowex® 50WX2-100-Harz (0,5 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde für 72 h kräftig gerührt. Die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Gra-

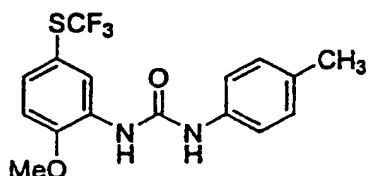
dient von 100 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bis 5 % MeOH/95 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gereinigt, um bis(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff, gefolgt von N-(3-tert-butyl-5-isoxazolyl)-N'-(4-chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)harnstoff zu ergeben. Der Rückstand aus den symmetrischen Harnstoff-Fraktionen wurde trituriert ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ ), um den Harnstoff als einen weißen Feststoff (0,110 g) zu ergeben: TLC (3 % MeOH/97 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $R_f$  0,55; FAB-MS m/z 417 ((M+H)<sup>+</sup>).

### C. Harnstoffumlagerungen und verschiedene Reaktionen

#### C1. Allgemeines Verfahren zur Alkylierung von Hydroxyphenylharnstoffen

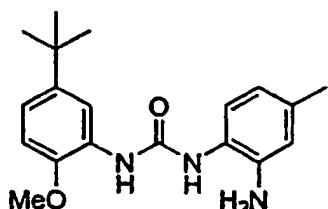


**[0146]** Schritt 1. N-(2-Hydroxy-5-(trifluormethylthio)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: p-Tolylisocyanat (0,066 ml, 0,52 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-Hydroxy-5-(trifluormethylthio)anilin (0,100 g, 0,48 mmol) in EtOAc (2 ml) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemp. für 2 Tage gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde mit EtOAc gewaschen, um die Titelverbindung (0,13 g) bereitzustellen: <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,24 (s, 3H), 7,44-7,03 (m, 6H), 8,46 (s, 1H), 8,60 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); FAB-MS m/z 343 ((M+1)<sup>+</sup>). Dieses Material wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.



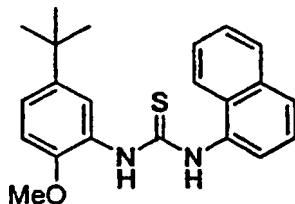
**[0147]** Schritt 2. N-(2-Methoxy-5-(trifluormethylthio)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: Eine Lösung von N-(2-Hydroxy-5-(trifluormethylthio)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff (0,125 g, 0,36 mmol), Iodmethan (0,045 ml, 0,73 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0,73 mmol) in Aceton (2 ml) wurde bei der Refluxtemp. für 6 h geheizt, dann wurde sie auf Raumtemp. abgekühlt und unter verminderter Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge von MeOH gelöst, auf Silicagel absorbiert und dann durch Flashchromatographie gereinigt (3 %  $\text{Et}_2\text{O}/97\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (68 mg) bereitzustellen: <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,22 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,05-7,32 (m, 6H), 8,37 (s, 1H), 8,52 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 9,27 (s, 1H); FAB-MS m/z 357 ((M+1)<sup>+</sup>).

#### C2. Allgemeines Verfahren für die Reduktion von Nitro enthaltenden Harnstoffen



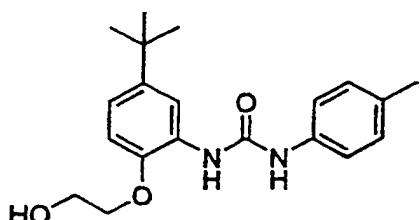
**[0148]** N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(2-amino-4-methylphenyl)harnstoff: Eine Lösung von N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(2-nitro-4-methylphenyl)harnstoff (hergestellt auf analoge Weise zu Verfahren B1a, 4,0 g, 11,2 mmol) in EtOH (100 ml) wurde zu einer Aufschämmung von 10 %igem Pd/C (0,40 g) in EtOH (10 ml) hinzugefügt, und die resultierende Mischung wurde unter einer Atmosphäre aus  $\text{H}_2$  (Ballon) bei Raumtemp. für 18 h gerührt. Die Mischung wurde durch ein Kissen aus Celite® filtriert und in vacuo konzentriert, um das gewünschte Produkt (3,42 g, 94 %) als ein Pulver hervorzubringen: SP 165–166 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,30 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,50 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,39 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J=2,21, 8,46$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,22 (d,  $J=2,57$  Hz, 1H); FAB-MS m/z 328 ((M+H)<sup>+</sup>).

## C3. Allgemeines Verfahren zur Thioharnstoffbildung durch Reaktion mit einem Thioisocyanat



**[0149]** N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(1-naphthyl)thioharnstoff: Zu einer Lösung von 5-tert-Butyl-2-methoxyanilin (0,372 g, 2,07 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 1-Naphthylthioisocyanat (0,384 g, 2,07 mmol) hinzugefügt, und man ließ die resultierende Mischung bei Raumtemp. für 8 h röhren, um ein Präzipitat herzustellen. Die Feststoffe wurden abgetrennt und nacheinander mit Toluol und Hexan gewaschen, um das gewünschte Produkt als ein cremefarbenes Pulver zu ergeben (0,364 g, 48 %): SP 158-160 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (s, 9H), 3,59 (s, 3H), 6,74 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=2,21, 8,46 Hz, 1H), 7,53-7,62 (m, 4H), 7,88-7,95 (m, 4H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,09 (br s, 1H); FAB-MS m/z 365 ((M+H)<sup>+</sup>).

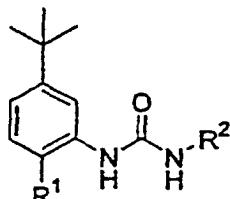
## C4. Allgemeines Verfahren zum Entschützen von tert-Butylcarbonat enthaltenden Harnstoffen



**[0150]** N-(5-tert-Butyl-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff: Eine Lösung von N-(5-tert-Butyl-2-(2-tert-butoxycarbonyloxy)ethoxy)phenyl-N'-(4-methylphenyl)harnstoff (Verfahren B1f, 0,237 g, 0,54 mmol) und TFA (0,21 ml, 2,7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt, dann mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, indem sie durch ein 1 PS-Filterpapier (Whatman®) durchgeleitet wurde, und sie wurde unter verminderter Druck konzentriert. Der resultierende weiße Schaum wurde trituriert (Et<sub>2</sub>O/Hexan), dann umkristallisiert (Et<sub>2</sub>O), um das gewünschte Produkt (3,7 mg) zu ergeben: TLC (50 % EtOAc/50 % Hexan) R<sub>f</sub> 0,62; <sup>1</sup>H-NMR (DSMO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (s, 9H), 3,75-3,76 (m, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,80 (t, J=5,0 Hz, 1H), 6,88-6,89 (m, 4H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,20 br s, 1H), 9,14 (s, 1H); FAB-MS m/z (rel. Abundanz) 343 ((M+H)<sup>+</sup>, 100 %).

**[0151]** Die folgenden Verbindungen wurden gemäß den oben aufgeführten allgemeinen Verfahren synthetisiert:

Tabelle 1. 2-substituierte 5-tert-Butylphenylharnstoffe



Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SP (°C)	TLC R <sub>f</sub>	Lösungsmittel-system.	Massen-spek.	Quelle	Synthese-verfahren
1	OH		0,54	2% MeOH / 98%	299 (M+H) <sup>+</sup>	FAB		B1d

				CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>				
2	OMe		199-200		313 (M+H)+	FAB	B1d	
3	OMe		208-209		390 (M+)	EI	B1d	
4	OMe		192-194		389 (M+H)+	FAB	B1d	
5	OMe			0.58	50% EtOAc / 50% Hexan	347 (M+H)+	FAB	B3b
6	OMe			0.62	50% EtOAc / 50% Hexan	351 (M+H)+	FAB	B3b
7	OMe			0.71	50% EtOAc / 50% Hexan	331 (M+H)+	FAB	B1d
8	OMe			0.74	50% EtOAc / 50% Hexan	331 (M+H)+	FAB	B3b
9	OMe			0.66	20% EtOAc / 80% Hexan	327 (M+H)+	FAB	B1d
10	OMe			0.62	20% EtOAc / 80% Hexan	331 (M+H)+	FAB	B1d
11	OMe			0.42	13% EtOAc / 87% Hexan	335 (M+H)+	FAB	B1d
12	OMe			0.52	2% MeOH / 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	327 (M+H)+	FAB	B1d
13	OMe			0.56	2% MeOH / 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	335 (M+H)+	FAB	B1d
14	OMe			0.48	2% MeOH / 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	351 (M+H)+	FAB	B1d
15	OMe			0.50	2% MeOH / 98% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	347 (M+H)+	FAB	B1d
16	OMe		201-202			390 (M+H)+	FAB	B2a

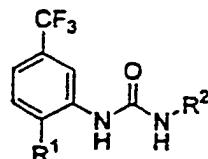
17	OMe		199-200			390 (M+H)+	FAB	B2a
18	OMe		198-199	0.45	25% EtOAc / 75% Hexan			B1a
19	OMe		181-182			389 (M+H)+	CI	B2a
20	OMe		181-183			390 (M+H)+	EI	B1a
21	OMe		175-177			358 (M+H)+	FAB	B1a
22	OMe		219-220			358 (M+H)+	FAB	B1a
23	OMe		165-166			328 (M+H)+	FAB	C2
24	OMe		102-104			271 (M+H)+	FAB	C2
25	OMe		236-238			349 (M+H)+	FAB	B1a
26	OMe		192-194			367 (M+H)+	FAB	B1a
27	OMe		137-140			550 (M+H)+	FAB	B2a
28	OMe		197-199			434 (M+H)+	CI	A8, B2a
29	OMe		212-215			416 (M+H)+	FAB	B2a
30	OMe		195			405 (M+H)+	FAB	B1c
31	OMe		110	0.07	5% Aceton / 95% CH2Cl2	408 (M+H)+	FAB	B2b
32	OMe		185	0.67	5% Aceton / 95% CH2Cl2	425 (M+H)+	FAB	B2a

33	OMe		214-215	0.54	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	448 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
34	OMe		180	0.56	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	421 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
35	-O-CH <sub>2</sub> OH			0.67	50% EtOAc / 50% Hexan	343 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A10, B1f, C4
36	-N(Me)C(=O)O			0.45	50% EtOAc / 50% Hexan	340 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1d
37	-N(Me)C(=O)O		222-223			354 (M+H) <sup>+</sup>	ES	B1c
38	-N(Me)C(=O)O		203-205			366 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1d
39	-N(Me)C(=O)O		230-232			367 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1d
40	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)NHMe		197-198			406 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a
41	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)NHMe		204-205			392 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a
42	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)NHMe		217-218			424 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a
43	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)NHMe		187-188			370 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a
44	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)N(Me)O		118-120			462 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a
45	-O-CH <sub>2</sub> C(=O)N(Me)O		146-148			448 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A9, B1a

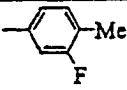
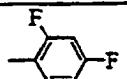
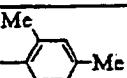
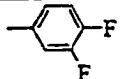
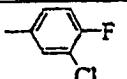
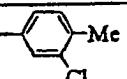
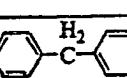
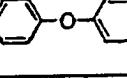
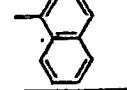
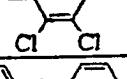
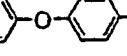
46			110-113			480 (M+H)+	FAB	A9, B1a
47			95-100			400 (M+H)+	FAB	A9, B1a
48			107-110			398 (M+H)+	FAB	A9, B1a
49			180-182			472 (M+H)+	FAB	A9, B1a
50			217-219			388 (M+H)+	FAB	A9, B1a
51			116-120			420 (M+H)+	FAB	A9, B1a
52			100-105			406 (M+H)+	FAB	A9, B1a
53			103-105			438 (M+H)+	FAB	A9, B1a
54			118-120			384 (M+H)+	FAB	A9, B1a
55			125-128			394 (M+H)+	FAB	A1, B1a
56			227-230			468 (M+H)+	FAB	A1, B1a
57			154-156			434 (M+H)+	FAB	A1, B1a
58			169-171			373 (M+H)+	FAB	A2, B1a

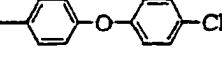
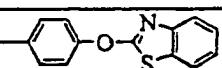
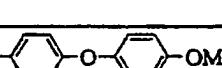
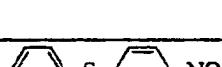
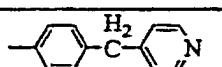
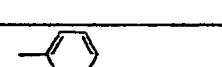
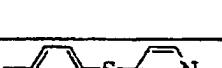
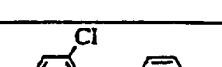
59			157-159			423 (M+H)+	FAB	A2, B1a
60			229-231			369 (M+H)+	FAB	A2, B1a
61			200-204			468 (M+H)+	FAB	B2a
62			187-188			508 (M+H)+	FAB	B2a
63			204-206			413 (M+H)+	FAB	B1a
64			192-194			389 (M+H)+	FAB	A7, B1a
65			183-185			425 (M+H)+	FAB	A7, B1a
66			159-160			443 (M+H)+	FAB	A7, B1a
67			179-180			411 (M+H)+	FAB	A7, B1a
68				0.06	10% EtOAc / 90% Hexan	408 (M+H)+	FAB	A7, B1a
69			227-229			377 (M+H)+	FAB	A7, B1a
70			216-217			381 (M+H)+	FAB	A7, B1a
71			213-214			431 (M+H)+	FAB	A7, B1a
72			200-201			399 (M+H)+	FAB	A7, B1a
73			134-136			443 (M+)	El	A7, B1a
74			185-186			459 (M+H)+	FAB	A7, B1a
75			207-208			419 (M+H)+	FAB	A7, B1a

Tabelle 2. 2-substituierte 5-(Trifluormethyl)phenylharnstoffe



Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SP (°C)	TL C R <sub>f</sub>	Lösungs- mittel- system	Massen- spek.	Quelle	Synthese- verfahren
76	OMe		185- 186			325 (M+H)+	FAB	B1d
77	OMe			0.2 2	20% EtOAc / 80% Hexan	329 (M+H)+	FAB	B3b
78	OMe			0.4 9	20% EtOAc / 80% Hexan	343 (M+H)+	FAB	B3b
79	OMe			0.3 2	20% EtOAc / 80% Hexan	343 (M+H)+	FAB	B3b
80	OMe			0.3 7	20% EtOAc / 80% Hexan	359 (M+H)+	FAB	B3b
81	OMe			0.4 4	20% EtOAc / 80% Hexan	363 (M+H)+	FAB	B3b
82	OMe			0.6 8	50% EtOAc / 50%	339 (M+H)+	FAB	B1d

					<i>H</i> exan			
83	OMe			0.6 8	50% EtOAc / 50% <i>H</i> exan	343 (M+H)+	FAB	B1d
84	OMe			0.6 0	50% EtOAc / 50% <i>H</i> exan	347 (M+H)+	FAB	B1d
85	OMe			0.5 3	2% MeOH / 98% CH2Cl2	339 (M+H)+	FAB	B1d
86	OMe			0.2 9	2% MeOH / 98% CH2Cl2	347 (M+H)+	FAB	B1d
87	OMe			0.2 7	2% MeOH / 98% CH2Cl2	363 (M+H)+	FAB	B1d
88	OMe			0.4 5	2% MeOH / 98% CH2Cl2	359 (M+H)+	FAB	B1d
89	OMe		184- 185			401 (M+H)+	FAB	B2a
90	OMe		176- 178			402 (M+)	EI	B1a
91	OMe		231- 233			361 (M+H)+	FAB	B1a
92	OMe		192- 194			379 (M+H)+	FAB	B1a
93	OMe		198			417 (M+H)+	FAB	B1e

94	OMe		206	0.5 8	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	437 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
95	OMe		98-99	0.5 0	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			B2a
96	OMe		190	0.6 5	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			B2a
97	OMe		194	0.7 6	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	464 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
98	OMe		210- 211	0.0 7	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	402 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
99	OMe		202	0.0 9	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	420 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
100	OMe		215	0.0 8	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	420 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
101	OMe		206	0.0 5	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	404 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B2a
102	OMe			0.7 8	5% Aceton / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	471 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1a

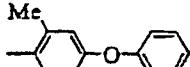
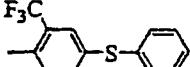
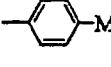
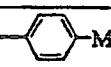
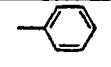
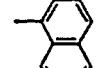
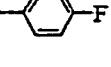
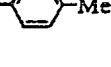
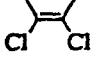
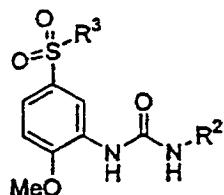
103	OMe					471 (M+H)+	FAB	B1a
104	OMe					487 (M+H)+	FAB	B1a
105				0.6 5	20% EtOAc / 80% Hexan	352 (M+H)+	FAB	B1d
106			159- 160	0.3 3	25% EtOAc / 75% Hexan	353 (M+H)+	FAB	A5, B1a
107			152- 153	0.3 5	25% EtOAc / 75% Hexan	339 (M+H)+	FAB	A5, B1a
108	SMe		246- 247	0.3 0	25% EtOAc / 75% Hexan	377 (M+H)+	FAB	B1a
109	SMe		210- 211	0.3 5	25% EtOAc / 75% Hexan	345 (M+H)+	CI	B1a
110	SMe		195- 196	0.3 5	25% EtOAc / 75% Hexan	314 (M+H)+	FAB	B1a
111	SMe		196- 197	0.4 0	25% EtOAc / 75% Hexan	395 (M+H)+	FAB	B1a

Tabelle 3. S-substituierte 2-Methoxy-5-sulfonylphenylharnstoffe



Beispiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	SP (°C)	TLC R <sub>f</sub>	Lösungs- mittel- system	Massen- spek.	Quelle	Synthese- verfahren
112		F	205- 207			339 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC ES-MS	B1d
113		CHF <sub>2</sub>	195- 196			370 (M <sup>+</sup> )	EI	B1d
114		CHF <sub>2</sub>		0.46	50% EtOAc / 50% Hexan	389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3a
115		CHF <sub>2</sub>		0.21	50% EtOAc / 50% Hexan	405 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3a
116		CHF <sub>2</sub>		0.23	20% EtOAc / 80% Hexan	409 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3a
117		CHF <sub>2</sub>		0.40	50% EtOAc / 50% Hexan	389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3a
118		CHF <sub>2</sub>		0.53	50% EtOAc / 50% Hexan	375 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B3a

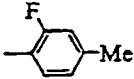
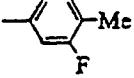
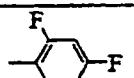
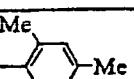
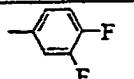
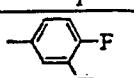
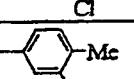
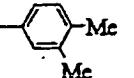
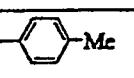
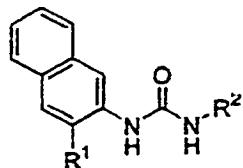
119		CHF <sub>2</sub>		0.58	50% EtOAc / 50% Hexan	389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
120		CHF <sub>2</sub>		0.48	50% EtOAc / 50% Hexan	389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1d
121		CHF <sub>2</sub>		0.44	50% EtOAc / 50% Hexan	393 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
122		CHF <sub>2</sub>		0.33	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	385 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
123		CHF <sub>2</sub>				393 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
124		CHF <sub>2</sub>				409 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
125		CHF <sub>2</sub>				405 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
126		CHF <sub>2</sub>		0.56	50% EtOAc / 50% Hexan	385 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B1c
127		CF <sub>3</sub>		0.56	50% EtOAc / 50% Hexan	389 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A3, B1d

Tabelle 4. 3-substituierte 2-Naphthylharnstoffe



Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	SP (°C)	TLC R <sub>r</sub>	Lösungs- mittel- system	Massen- spek.	Quelle	Synthese- verfahren
128	OMe		171- 172	0.40	25% EtOAc / 75% Hexan	307 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B4
129	OMe		197- 199	0.40	14% EtOAc / 86% Hexan	325 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	B4
130	OMe		235- 236	0.45	25% EtOAc / 75% Hexan	343 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a
131	OMe		236- 237	0.45	25% EtOAc / 75% Hexan	311 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a
132	OMe		209- 211			311 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a
133	OMe		225- 226			321 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a
134	OMe		199- 200			395 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a
135	OMe		227- 228			361 (M+H) <sup>+</sup>	FAB	A6, B1a

136	OMe		207- 208			327 (M+H)+	FAB	A6, B1a
137	OMe		234- 235			361 (M+H)+	FAB	A6, B1a
138	OMe		228- 229			352 (M+H)+	FAB	A6, B1a
139	OMe		190- 195			323 (M+H)+	FAB	A6, B1a
140	OMe		203- 205			310 (M+H)+	FAB	A6, B1a
141	OMe		209- 210			307 (M+H)+	FAB	A6, B1a
142	OMe		200- 201			323 (M+H)+	FAB	A6, B1a
143	OMe		201- 202			307 (M+H)+	FAB	A6, B1a
144	OMe		216- 218			385 (M+H)+	FAB	A6, B1a
145	OMe		181- 182			361 (M+H)+	FAB	A6, B1a
146	OMe		238- 239	0.25	25% EtOAc / 75% Hexan	402 (M+H)+	FAB	B4
147	OMe		199- 200	0.20	25% EtOAc / 75% Hexan	384 (M+H)+	FAB	B4
148	OMe		175- 176			321 (M+H)+	FAB	A6, B1a

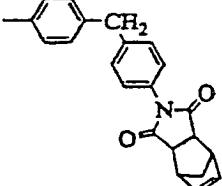
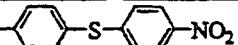
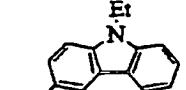
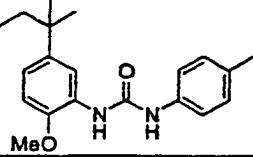
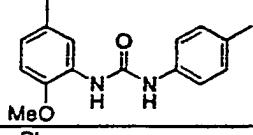
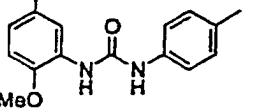
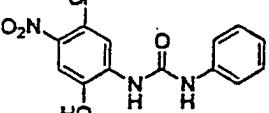
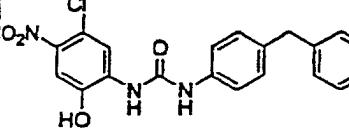
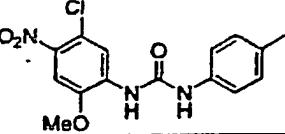
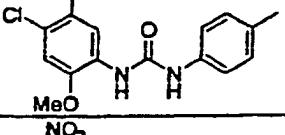
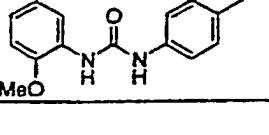
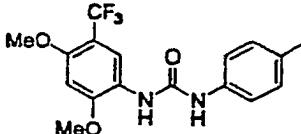
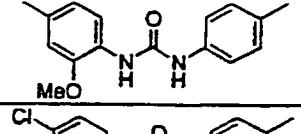
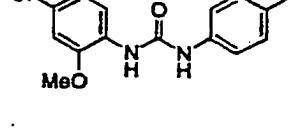
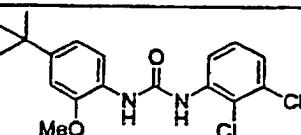
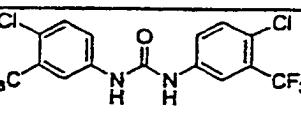
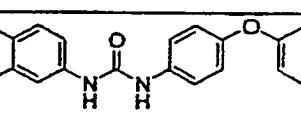
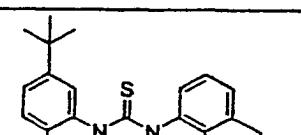
149	OMe		164-166			544 (M+H)+	FAB	A6, B1a
150	OMe		206-209			446 (M+H)+	FAB	A6, B1a
151	OMe		234-237			410 (M+H)+	FAB	B2a
152	OMe		209-211	0.40	25% EtOAc / 75% Hexan.	414 (M+)	EI	B4

Tabelle 5. Verschiedene Harnstoffe

Beispiel	$R^2$	SP (°C)	TLC $R_f$	Lösungs- mittel- system	Massen- spek.	Quelle	Synthese- verfahren
153		183- 184			327 (M+H)+	FAB	B1d
154		156- 157			312 (M+)	El	B1d
155			0.46	50% EtOAc / 50% Hexan	291 (M+H)+	FAB	B1d
156							
157			0.40	50% Aceton / 50% CH2Cl2	399 (M+H)+	FAB	BS
158		219- 221			336 (M+H)+	FAB	B1d
159		204- 205			305 (M+H)+	FAB	B1d
160		208- 210			302 (M+H)+	FAB	B1d

161		226- 228			355 (M+H)+	FAB	B1d
162		160- 162			328 (M+H)+	FAB	B1a
163			0.85	50% EtOAc / 50% Hexan	291 (M+H)+	FAB	B1b
164		225- 226	0.60	25% EtOAc / 75% Hexan	367 (M+H)+	FAB	A4, B1a
165			0.55	3% MeOH / 97% CH2Cl2	417 (M+H)+	FAB	B6
166		169- 171			407 (M+H)+	FAB	B1a
167		158- 160	C3		365 (M+H)+	FAB	C3

## BIOLOGISCHE BEISPIELE

## P38-Kinasetest:

**[0152]** Die in vitro-inhibitorischen Eigenschaften von Verbindungen wurden bestimmt, indem ein p38-Kinase-Inhibitionstest verwendet wurde. P38-Aktivität wurde detektiert, indem ein in vitro-Kinasetest verwendet wurde, der in 96-Loch-Mikrotiterplatten ausgeführt wurde. Rekombinantes humanes p38 (0,5 µg/ml) wurde mit Substrat (basisches Myelinprotein, 5 µg/ml) in Kinasepuffer (25 mM Hepes, 20 mM MgCl<sub>2</sub> und 150 mM NaCl) und der Verbindung gemischt. Ein µCi/Loch von <sup>33</sup>P-markiertem ATP (10 µM) wurde zu einem Endvolumen vom 1 100µl hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 32 °C für 30 min ausgeführt und mit einer 1M HCl-Lösung gestoppt. Die in das Substrat eingebaute Menge Radioaktivität wurde durch Fangen des markierten Substrats auf negativ geladenem Glasfiberfilterpapier unter Verwendung einer 1 %igen Phosphorsäurelösung und Lesen mit einem Scintillationszähler bestimmt. Negative Kontrollen schlossen Substrat plus ATP allein ein.

**[0153]** Alle veranschaulichten Verbindungen zeigten einen p38-IC<sub>50</sub> von zwischen 1 nM und 10 µM.

## LPS-induzierte TNFα-Produktion in Mäusen:

**[0154]** Die in vivo inhibitorischen Eigenschaften ausgewählter Verbindungen wurden unter Verwendung eines murinen in vivo-Modells der LPS induzierten TNFα-Produktion bestimmt. BALB/c-Mäuse (Charles River Breeding Laboratories; Kingston, NY) wurden in Gruppen zu 10 mit entweder Vehikel oder Verbindung über die angegebene Route behandelt. Nach einer Stunde wurde Endotoxin (E. coli Lipopolysaccharid (LPS) 100 µg) intraperitoneal (i.p.) verabreicht. Nach 90 min wurden die Tiere durch Kohlendioxidersticken euthanisiert, und von einzelnen Tieren wurde Plasma durch Herzpunktion in heparinisierte Röhrchen erhalten. Die Proben wurden durch Zentrifugation bei 12.500 × g für 5 min bei 4 °C geklärt. Die Überstände wurden in neue Röhrchen

dekantiert, welche wie benötigt bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert wurden. TNFa-Spiegel in den Seren wurden unter Verwendung eines kommerziellen murinen TNF-ELISA-Kits (Genzyme) gemessen.

**[0155]** Die vorstehenden Beispiele können mit ähnlichem Erfolg wiederholt werden, indem die allgemein oder spezifisch beschriebenen Reaktanten und/oder Arbeitsbedingungen dieser Erfindung die in den vorstehenden Beispielen verwendeten Reaktanten und/oder Arbeitsbedingungen ersetzen.

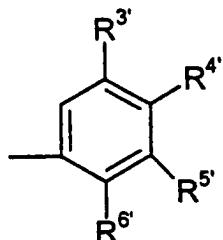
**[0156]** Anhand der vorstehenden Diskussion kann der Fachmann leicht die wesentlichen Merkmale dieser Erfindung ermitteln und kann verschiedene Veränderungen und Modifizierungen der Erfindung durchführen, ohne von dessen Geist und Umfang abzuweichen, um sie an verschiedene Verwendungen und Bedingungen anzupassen.

### Patentansprüche

#### 1. Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin A



ist, B ein substituierter oder unsubstituierter, bis zu tricyclischer Aryl- oder Heteroarylrest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer sechsgliedrigen aromatischen Struktur ist, welche 0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, worin B, falls substituiert, durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen bis zu Perhalogenen und W<sub>n</sub>, worin n 0–3 ist und jedes W unabhängig ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Alkaryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Heteroaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkoxy, substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl und Q-Ar;

worin, falls W eine substituierte Gruppe ist, sie durch einen oder mehrere Substituenten substituiert ist, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> und Halogen bis zu Perhalogenen;

worin jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt wird aus H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl und bis zu perhalogensubstituiertem C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl;

worin Q -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>-, -NR<sup>7</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>7</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> ist, m = 1–3 und X<sup>a</sup> Halogen ist; und

Ar eine 5-10-gliedrige aromatische Struktur ist, die 0–2 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, welche unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen bis zu Perhalogenen und gegebenenfalls substituiert ist durch Z<sub>n1</sub>, worin n<sub>1</sub> 0 bis 3 ist und jedes Z unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-NR<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>-Hetaryl, C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl, C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkaryl und substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>23</sub>-Alkheteroaryl; worin der eine oder die mehreren Substituenten von Z ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenen;

$C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenalkoxy; Halogen;  $NO_2$  oder  $NH_2$  sind;  $R^6$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $-NHCOR^1$ ;  $-NR^1COR^1$ ;  $NO_2$ ;



ist,

wobei eines von  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$ -X-Y sein kann,

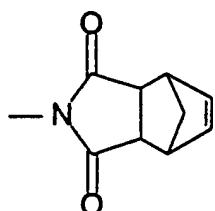
oder zwei benachbarte  $R^4$ - $R^6$  zusammen ein Aryl- oder Hetarylring mit 5–12 Atomen sein können, welcher gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-10}$ -Alkenyl,  $C_{1-10}$ -Alkanoyl,  $C_{6-12}$ -Aryl,  $C_{5-12}$ -Hetaryl,  $C_{6-12}$ -Aralkyl;

$R^1$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist, das gegebenenfalls durch Halogen bis zu Perhalogen substituiert ist;

$X$  - $CH_2$ , -S-, - $N(CH_3)$ -,  $-NHC(O)$ -,  $-CH_2S$ -,  $-S-CH_2$ , -C(O)-, oder -O-ist; und

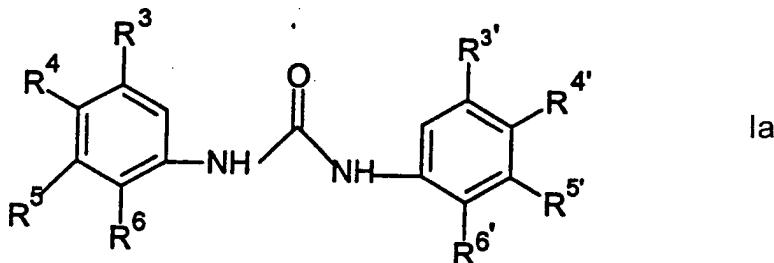
X zusätzlich eine Einfachbindung ist, wenn Y Pyridyl ist;

Y Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Pyridon, Pyrazin, Benzodioxan, Benzopyridin, Pyrimidin oder Benzothiazol ist, jedes gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy, Halogen, OH,  $-SCH_3$  oder  $NO_2$  oder, wenn Y Phenyl ist, durch



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer von Krebs verschiedenen Krankheit, welche durch p38 vermittelt wird.

## 2. Verwendung einer Verbindung der Formel Ia



worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig H; Halogen;  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen;  $C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe oder Halogen bis zu Perhalogen,  $C_{6-12}$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-10}$ -Alkoxy oder Halogen,  $C_{5-12}$ -Hetaryl, gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy oder Halogen;  $NO_2$ ;  $SO_2F$ ;  $-SO_2CH_pX_{3-p}^a$ ;  $-COOR^1$ ;  $-OR'CONHR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-SR^1$ ;  $NH_2$ ;  $-N(SO_2R^1)_2$ ; Furyloxy;



sind, wobei  $R'$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist;

wobei zwei benachbarte  $R^3$ - $R^6$  zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5 bis 12 Atomen bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-10}$ -Alkenyl,  $C_{1-10}$ -Alkanoyl,  $C_{6-12}$ -Aryl,  $C_{5-12}$ -Hetaryl,  $C_{6-12}$ -Aralkyl,  $C_{6-12}$ -Alkaryl, Halogen;  $-NR^1R^1$ ;  $-NO_2$ ;  $-CF_3$ ;  $-COOR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-CN$ ;  $-CONR^1R^1$ ;  $-SO_2R^2$ ;  $-SOR^2$ ;  $-SR^2$ ; worin  $R^1$  H oder  $C_{1-10}$ -Alkyl ist und  $R^2$   $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, ist,

p 0 oder 1 ist; X<sup>a</sup> Halogen ist; eines von R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>-X-Y sein kann, mit der Maßgabe, dass, falls sowohl R<sup>3</sup> als auch R<sup>6</sup> H sind, eines von R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> nicht H ist, und R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer von Krebs verschiedenen Krankheit, welche durch p38 vermittelt wird.

3. Verwendung nach Anspruch 2, worin

R<sup>3</sup> H; Halogen; C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>F oder -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ist;

R<sup>4</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, Halogen oder NO<sub>2</sub> ist;

R<sup>5</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen, ist;

R<sup>6</sup> H, Hydroxy, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe; -COOR<sup>1</sup>; -OR'CONHR<sup>1</sup>, -NHCOR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder C<sub>1-10</sub>-Alkoxy; NH<sub>2</sub>; -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy, Thiophen, Pyrrol oder methylsubstituiertes Pyrrol,



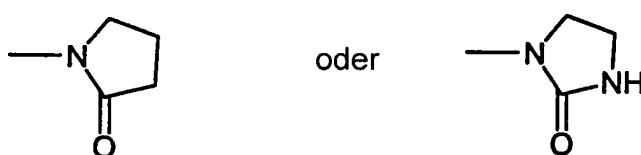
ist.

4. Verwendung nach Anspruch 2, worin R<sup>3</sup> Cl, F, C<sub>4-5</sub>-verzweigtes Alkyl, -SO<sub>2</sub>F oder -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ist; und R<sup>6</sup> Hydroxy; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe; -COOR<sup>1</sup>; -OR'CONHR<sup>1</sup>, -NHCOR<sup>1</sup>; -SR<sup>1</sup>; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder C<sub>1-10</sub>-Alkoxy; NH<sub>2</sub>; -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy,



ist.

5. Verwendung nach Anspruch 2, worin R<sup>4</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl oder Halogen ist; R<sup>5</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> ist; und R<sup>6</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,



ist.

6. Verwendung nach Anspruch 2, worin R<sup>5</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> ist.

7. Verwendung nach Anspruch 2, worin R<sup>6</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,



ist.

8. Verwendung nach Anspruch 4, worin R<sup>3</sup> t-Butyl oder CF<sub>3</sub> ist und R<sup>6</sup> -OCH<sub>3</sub> ist.

9. Verwendung nach Anspruch 2, worin die Krankheit durch ein Cytokin oder eine Protease, reguliert durch p38, vermittelt wird.

10. Verwendung nach Anspruch 2, worin die Krankheit durch TNF $\alpha$ , MMP-1, MMP-3, IL-1, IL-6 oder IL-8 vermittelt wird.

11. Verwendung nach Anspruch 2, worin die Krankheit eine entzündliche oder immunmodulatorische Krankheit ist.

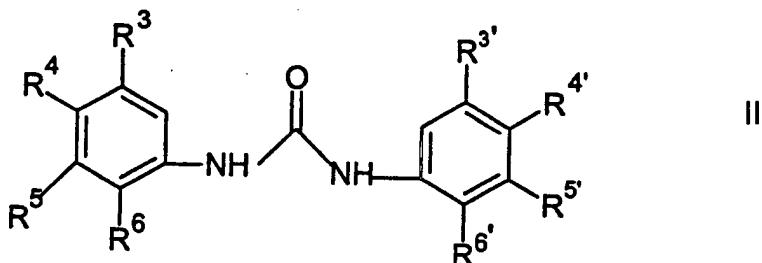
12. Verwendung nach Anspruch 2, worin die Krankheit Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Asthma, septischer Schock, entzündliche Darmerkrankung oder das Ergebnis von Transplantatabstoßungen ist.

13. Verwendung nach Anspruch 1, worin die Verbindung der Formel I

N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-phenyloxyphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-methoxyphenyloxy)phenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphertyl)-N'-(4-(4-pyridinyloxy)phenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-(4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)-dionyl)methyl)phenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-phenylphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(3-thienyl)phenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(N-methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(N-methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)-N'-(1-naphthyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(N-morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(N-morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)-N'-(1-naphthyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(3-pyridinyl)methylphenyl)harnstoff;  
N-(5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuranyloxy)phenyl)-N'-(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-2-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-chlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-chlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-phenyloxy-3,5-dichlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(4-pyridinyloxy)phenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(3-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
N-(5-Trifluormethyl-2-methoxyphenyl)-N'-(4-(3-(N-methylaminocarbonyl)-phenyloxy)phenyl)harnstoff;  
N-(5-Fluorsulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-2-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-chlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-chlorphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-methylphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)harnstoff;  
N-(5-(Trifluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(2-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(3-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-methyl-3-fluorophenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(1-naphthyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-pyridinylthio)phenyl)harnstoff;  
N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-methoxyphenyloxy)phenyl)harnstoff; und

N-(3-Methoxy-2-naphthyl)-N'-(4-(4-(4,7-methano-1H-isoindol-1,3(2H)-dionyl)methyl)phenyl)harnstoff; N-(2-Hydroxy-4-nitro-5-chlorphenyl)-N'-(phenyl)harnstoff; oder N-(2-Hydroxy-4-nitro-5-chlorphenyl)-N'-(4-(4-pyridinylmethyl)phenyl)harnstoff ist.

## 14. Verbindung der Formel II



worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig H; Halogen, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe; NO<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>F; -SO<sub>2</sub>CH<sub>p</sub>X<sup>a</sup><sub>3-p</sub>; -COOR<sup>1</sup>; -OR'CONHR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -SR<sup>1</sup>, C<sub>6-12</sub>-Aryl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy oder Halogen, C<sub>5-12</sub>-Hetaryl, gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy oder Halogen; NH<sub>2</sub>; -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; Furyloxy,



sind, wobei R' C<sub>1-10</sub>-Alkyl ist, wobei zwei benachbarte R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5-12 Atomen bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist durch C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>2-10</sub>-Alkenyl, C<sub>1-10</sub>-Alkanoyl, C<sub>5-12</sub>-Aryl, C<sub>5-12</sub>-Hetaryl, C<sub>6-12</sub>-Aralkyl, C<sub>6-12</sub>-Alkaryl, Halogen; NR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>; -CF<sub>3</sub>; -COOR<sup>1</sup>; -NHCOR<sup>1</sup>; -CN;

-CONR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; -SOR<sup>2</sup>; -SR<sup>2</sup>; in welchen R<sup>1</sup> H oder C<sub>1-10</sub>-Alkyl ist und R<sup>2</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl; C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogenalkoxy, ist

worin R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils unabhängig H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen; Halogen; NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> sind; wobei R<sup>6</sup> H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, Halogen, -NHCOR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>COR<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>;



ist oder zwei benachbarte R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5 bis 12 Atomen sein können; wobei R<sup>1</sup> C<sub>1-10</sub>-Alkyl ist;

p 0 oder 1 ist; X<sup>a</sup> Halogen ist;

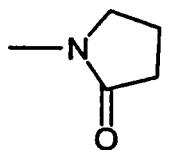
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, mit den Maßgaben, dass

(a) wenn sowohl R<sup>3</sup> als auch R<sup>6</sup> H sind, eines von R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> nicht H ist,

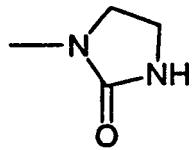
(b) R<sup>6</sup> durch Halogen substituiertes Phenyl, durch Hydroxy substituiertes Alkoxy, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>H, -OR'CONHR<sup>1</sup>,



Furyloxy oder -N(SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> ist oder R<sup>6</sup>



oder



ist und

(c) die Verbindungen einen pKa von größer als 10 aufweisen.

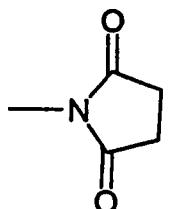
15. Verbindung nach Anspruch 14, worin

$R^3$  H, Halogen oder  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen,  $NO_2$ ,  $-SO_2F$  oder  $-SO_2CF_3$  ist;

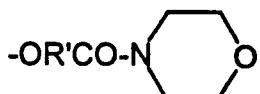
$R^4$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy, Halogen oder  $NO_2$  ist;

$R^5$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen ist;

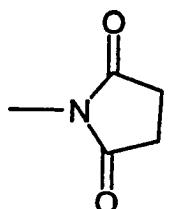
$R^6$  H, Hydroxy,  $C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe;  $-COOR^1$ ,  $-OR'CONHR^1$ ,  $-NHCOR^1$ ,  $-SR^1$ , Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder  $C_{1-10}$ -Alkoxy;  $NH_2$ ;  $-N(SO_2R^1)_2$ , Furyloxy,



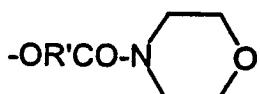
oder



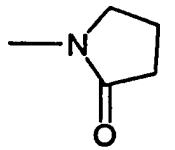
ist.

16. Verbindung nach Anspruch 14, worin  $R^3$  Cl, F,  $C_{4-5}$ -verzweigtes Alkyl,  $-SO_2F$  oder  $-SO_2CF_3$  ist; und  $R^6$  Hydroxy;  $C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe;  $-COOR^1$ ,  $-OR'CONHR^1$ ,  $-NHCOR^1$ ;  $-SR^1$ ; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder  $C_{1-10}$ -Alkoxy;  $NH_2$ ;  $-N(SO_2R^1)_2$ , Furyloxy,

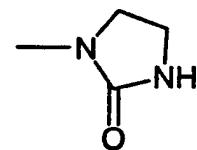
oder



ist.

17. Verbindung nach Anspruch 14, worin  $R^4$   $C_{1-10}$ -Alkyl oder Halogen ist;  $R^5$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Halogen,  $CF_3$ , Halogen,  $NO_2$  oder  $NH_2$  ist; und  $R^6$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Halogen,  $-NHCOCH_3$ ,  $-N(CH_3)COCH_3$ ,  $NO_2$ ,

oder



ist.

18. Verbindung nach Anspruch 14, worin  $R^3$  t-Butyl oder  $CF_3$  ist und  $R^6$   $-OCH_3$  ist.

19. Verbindung nach Anspruch 14, welche

$N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;

$N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -methylaminocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(1-naphthyl)harnstoff;

$N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;

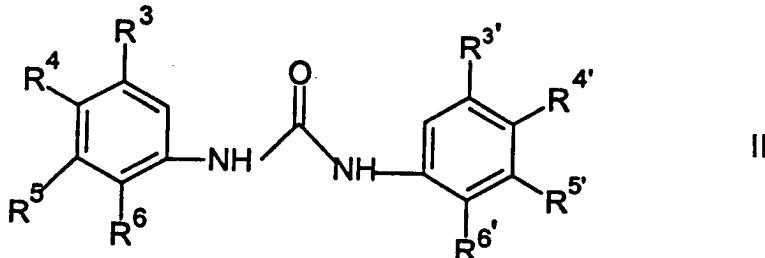
$N$ -(5-tert-Butyl-2-( $N$ -morpholinocarbonyl)methoxyphenyl)- $N'$ -(1-naphthyl)harnstoff;

$N$ -(5-tert-Butyl-2-(3-tetrahydrofuranyloxy)phenyl)- $N'$ -(2,3-dichlorphenyl)harnstoff;

$N$ -(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)- $N'$ -(4-methylphenyl)harnstoff;

N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-2-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-fluorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-chlorphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-fluor-3-methylphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Difluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)harnstoff;  
 N-(5-(Trifluormethansulfonyl)-2-methoxyphenyl)-N'-(4-methylphenyl)harnstoff ist.

## 20. Verbindung der Formel II



worin  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig H; Halogen,  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen,  $C_{1-10}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiert durch mindestens eine Hydroxygruppe;  $NO_2$ ;  $SO_2F$ ;  $-SO_2CH_pX^{a_{3-p}}$ ;  $-COOR^1$ ;  $-OR'CONHR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-SR^1$ ; Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder  $C_{1-10}$ -Alkoxy;  $NH_2$ ;  $-N(SO_2R^1)_2$ ; Furyloxy;



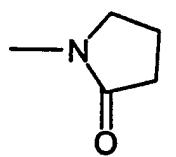
sind, wobei  $R'$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist,  
 wobei zwei benachbarte  $R^3$ - $R^6$  zusammen einen Aryl- oder Hetarylring mit 5-12 Atomen bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist durch  $C_{1-10}$ -Alkyl,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{2-10}$ -Alkenyl,  $C_{1-10}$ -Alkanoyl;  $C_{6-12}$ -Aryl;  $C_{5-12}$ -Hetaryl,  $C_{6-12}$ -Aralkyl,  $C_{6-12}$ -Alkaryl; Halogen;  $-NR^1R^1$ ;  $-NO_2$ ;  $-CF_3$ ;  $-COOR^1$ ;  $-NHCOR^1$ ;  $-CN$ ;  $-CONR^1R^1$ ;  $-SO_2R^2$ ;  $-SOR^2$ ;  $-SR^2$ ; worin  $R^1$  H oder  $C_{1-10}$ -Alkyl ist und  $R^2$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist,  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen bis zu Perhalogen; Halogen;  $NO_2$  oder  $NH_2$ ;



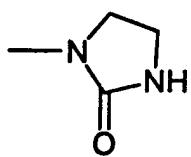
sind;  
 $R^6$  H,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Halogen,  $-NHCOR^1$ ;  $-NR^1COR^1$ ;  $NO_2$  ist;  
 $R^1$   $C_{1-10}$ -Alkyl ist;  
 $p$  0 oder 1 ist;  $X^a$  Halogen ist;  
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, mit den Maßgaben, dass  
 (a) wenn sowohl  $R^3$  als auch  $R^6$  H ist, eines von  $R^4$  oder  $R^5$  nicht H ist und  
 (b)  $R^6$  durch Hydroxy substituiertes Alkoxy,  $-SO_2CF_2H$ ,  $-OR'CONHR^1$ ,



Furyloxy oder;  $N(SO_2R^1)_2$  ist; oder  $R^6$



oder



ist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 14 und einen physiologisch verträglichen Träger.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 20 und einen physiologisch verträglichen Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen