(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 24 830 T2** 2006.06.14

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 200 411 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 24 830.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/17655**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 941 745.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/004115**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.06.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **18.01.2001**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2002**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.06.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 231/40*** (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
143094 P **09.07.1999** **US**

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

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

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

(72) Erfinder:
ZHANG, Lin-Hua, New Fairfield, US; ZHU, Lei, Hopewell Junction, US

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG HETEROARYLSUBSTITUIERTER UREAVERBINDUNGEN**

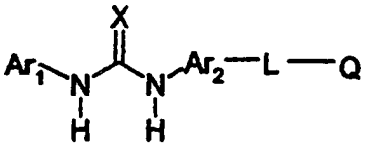
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft neuartige Verfahren zur Herstellung von neuen aryl- und heteroarylsubstituierten Harnstoffverbindungen der Formel (I)



(I)

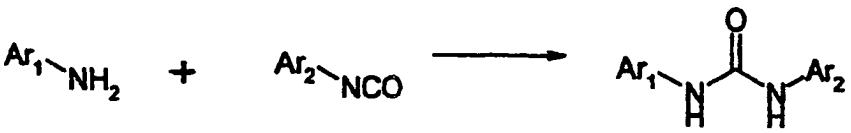
in der Ar_1, Ar_2, X, L und Q die nachstehend definierten Bedeutungen haben. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Krankheiten und pathologischen Zuständen, bei denen eine Entzündung vorliegt, z.B. zur Behandlung von chronischen Entzündungskrankheiten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Aryl- und heteroarylsubstituierte Harnstoffe sind als Inhibitoren der Cytokin-Erzeugung beschrieben. Beispiele für derartige Verbindungen sind in WO-99/23091 und WO-98/52558 beschrieben. Es wird angegeben, dass diese Inhibitoren wirksame Therapeutika bei cytokinvermittelten Krankheiten, einschließlich entzündlichen und Autoimmunkrankheiten, darstellen.

[0003] Eine Schlüsselstufe bei der Synthese dieser Verbindungen ist die Bildung der Harnstoffbindung. Um dies zu erreichen, wurden verschiedene Verfahren beschrieben. Beispielsweise kann gemäß den Angaben in den vorstehenden Druckschriften ein aromatisches oder heteroaromatisches Amin II mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Isocyanat III unter Bildung des Harnstoffs IV umgesetzt werden (Schema I).

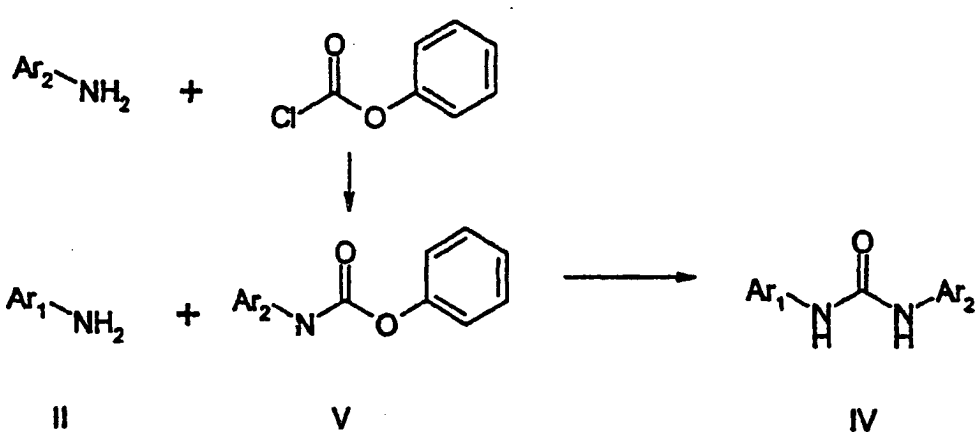
Schema I



II III IV

[0004] Wenn das Isocyanat III nicht handelsüblich ist, lässt es sich durch Umsetzung eines Aryl- oder Heteroarylamins Ar_2NH_2 mit Phosgen oder einem Phosgen-Äquivalent, wie Bis-(trichlormethyl)-carbonat (Triphosgen) (P. Majer und R. S. Randad, J., Org. Chem., Bd. 59 (1994), S. 1937) oder Trichlormethylchlorformiat (Diphosgen) (K. Kurita, T. Matsumura und Y. Iwakura, J. Org. Chem., Bd. 41 (1976), S. 2070) herstellen. Das gebildete Isocyanat III wird mit Ar_1NH_2 unter Bereitstellung des Harnstoffs umgesetzt. Weitere Wege zur Bildung des Harnstoffs, die aus der chemischen Literatur bekannt sind, bestehen in der Bildung eines Carbamats gemäß dem nachstehenden Schema II durch Umsetzung eines Amins mit einem Chlorformiatderivat, wie Phenylchlorformiat (B. Thavonekham, Synthesis, (1997), S. 1189), Chlormethylchlorformiat (T. Patonay, E. Patonay-Peli, L. Zolnai und F. Mogyordi, Synthetic Communications, Bd. 26 (1996), S. 4253), p-Nitrophenylchlorformiat (J. Gante, Chem. Ber., Bd. 98 (1965), S. 3334) oder 2,4,5-Trichlorphenylchlorformiat (A. W. Lipkowski, S. W. Tam und P. S. Portoghese, J. Med. Chem., Bd. 29 (1986), S. 1222), wodurch ein Carbamat V gebildet wird. Dieses lässt sich dann mit einem Aryl- oder Heteroarylamin (II) unter Bildung von Harnstoff IV umsetzen (in Schema II ist die Umsetzung mit Phenylchlorformiat gezeigt). Die Herstellung von Harnstoffen über (Phenoxycarbonyl)-tetrazol (R. W. Adamiak, J. Stawinski, Tetrahedron Lett., (1977), S. 1935) oder 1,1'-Carbonylbisbenzotriazol (A. R. Katritzky, D. P. M. Pleynet und B. Yang, J. Org. Chem, Bd. 62 (1997), S. 4155) wurde beschrieben. Ferner ist die Herstellung von Harnstoffen durch katalytische Carbonierung von Aminen mit Kohlenmonoxid oder Kohlendioxid in der Literatur gut dokumentiert (N. Sonoda, T. Yasuhara, K. Kondo, T. Ikeda und S. Tsutsumi, J. Am. Chem. Soc., Bd. 93 (1971), S. 691; Y. Morimoto, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, Y. Hori und Y. Nagano, Tetrahedron Lett., Bd. 27 (1986), S. 1809). In allen diesen Fällen lassen sich Ar_1 und Ar_2 vor und/oder nach der Harnstoffbildung unter Bildung der angestrebten Verbindungen modifizieren.

Schema II



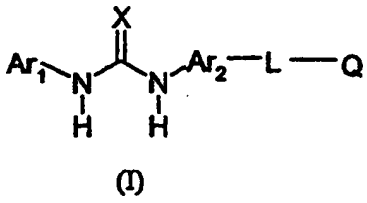
[0005] Alle diese Verfahren sind mit einem oder mehreren Nachteilen behaftet. Beispielsweise sind Phosgen und Phosgen-Äquivalente in der Anwendung gefährlich und bedenklich, insbesondere bei großtechnischem Einsatz. Ferner ist das Isocyanat-Zwischenprodukt III nicht stabil und kann während der Herstellung und Lagerung einer Zersetzung unterliegen. Die Harnstoffbildung kann unter Verwendung eines Phenylcarbamats erfolgen, wie in Schema II und im US-Patent 6 319 921 dargelegt ist. Jedoch weist das bei der Harnstoffsynthese als Nebenprodukt gebildete Phenol keine ausreichende Wasserlöslichkeit auf, um es leicht durch Waschen mit Wasser zu entfernen, insbesondere im großtechnischen Maßstab. Somit können mehrfache Waschvorgänge und mehrere Kristallisationsvorgänge erforderlich sein, um ein hochreines Produkt zu erhalten. Aus diesen Gründen eignen sich diese Verfahren nicht gut zur großtechnischen Herstellung.

[0006] Das US-Patent 6 319 921 beschreibt ferner die Synthese von substituierten Naphthylamino-Zwischenprodukten zur Herstellung von aryl- und heteroarylsubstituierten Harnstoffverbindungen der hier angegebenen Formel (I). Diese Synthese beginnt mit 4-Aminonaphthol, das an der Aminogruppe mit einer Boc-Gruppe (tert.-Butoxycarbonyl) geschützt ist, wonach eine Alkylierung und Schutzgruppenentfernung vorgenommen wird. Dieses Verfahren ist ebenfalls nicht einer großtechnischen Herstellung zugänglich. Das als Ausgangsprodukt verwendete 4-Aminonaphthol ist sehr teuer und steht nicht in großen Mengen zur Verfügung. Ferner sind die Stufen zur Einführung und Entfernung von Schutzgruppen aufwändig und erhöhen die Kosten.

[0007] Hier werden neuartige Verfahren zur Herstellung der aryl- und heteroarylsubstituierten Harnstoffverbindungen der Formel (I), einschließlich der im US-Patent 6 319 921 beschriebenen Verbindungen, sowie neuartige Zwischenprodukte, die sich in diesen Verfahren eignen, beschrieben.

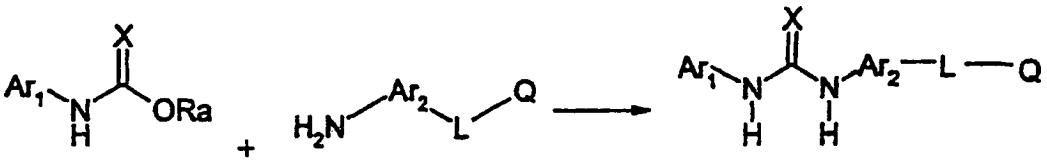
Kurze zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0008] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit, ein allgemeines und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung der aryl- und heteroarylsubstituierten Harnstoffverbindungen der nachstehend angegebenen Formel (I) bereitzustellen



(I)

wobei das Verfahren folgendes umfasst:
Umsetzen eines Zwischenprodukts der Formel (II) mit einem Zwischenprodukt der Formel (IV) unter Bildung des Produkts der Formel (I)



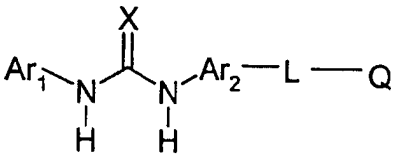
(II) (IV) (I)

wobei Ar_1 , Ar_2, L, Q, X und Ra die nachstehend angegebenen Bedeutungen haben.

[0009] Dieses Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung der genannten Verbindungen in großtechnischem Maßstab.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0010] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



(I)

in der:
Ar_1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridin, Pyridon, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;
wobei Ar_1 gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar_2 Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl oder Indol ist, wobei jedes gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen R_2 substituiert ist;
L, eine Verknüpfungsgruppe,
eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-10}-Kohlenstoffkette ist;
wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und
wobei die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
oder L eine cyclische Gruppe ist, welche ist:

a) ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit 1–2 Oxogruppen, 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylaminoketten substituiert ist;

b) Phenyl, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazolyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridinon, Dihydropyridinon, Maleimid, Dihydromaleimid, Piperidin, Piperazin oder Pyrazin, wobei jedes gegebenenfalls unabhängig mit 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_q$ oder Halogen substituiert ist;

wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls an einer gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Kohlenstoffkette angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette wiederum kovalent an Q angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist und wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, wobei die Methylengruppen weiter gegebenenfalls unabhängig mit 1–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert sind, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
Q ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

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

b) Tetrahydropyran, Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Thiomorpholinsulfoxid, Thiomorpholinsulfon, Piperidin, Piperidinon, Tetrahydropyrimidon, Cyclohexanon,

Cyclohexanol, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino-C_{1-3}-alkyl, Phenylamino-C_{1-3}-alkyl und C_{1-6}-Alkoxy-C_{1-3}-alkyl;

c) C_{1-6}-Alkoxy, sekundärem oder tertiärem Amin, wobei der Amin-Stickstoff kovalent an Gruppen gebunden ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3}-Alkyl und C_{1-5}-Alkoxyalkyl und Phenyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_r$ und Phenyl-$S(O)_t$, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die aus Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino bestehen;

R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) verzweigtem oder unverzweigtem C_{3-10}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und gegebenenfalls mit einem bis drei Phenyl, Naphthyl oder einer bis drei heteroyclischen Gruppen substituiert sein kann, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder jeder derartige Heterocyclus, der aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di(C_{1-3})alkylaminocarbonyl;

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

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

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

e) Cyano; und

f) Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;

R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
einem verzweigten oder unverzweigten C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Acetyl, Aroyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Methoxycarbonyl und Phenylsulfonyl;

R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

a) einer Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine derartige Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einer bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, einem Heterocyclus, der aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cylcoheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, worin die heterocyclische Einheit ausgewählt ist aus der vorstehend beschriebenen Gruppe, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist,

$NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-N(R_8)-;

b) einem kondensierten Aryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder einem kondensierten Heterocyclyl, das ausgewählt ist aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanoisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoimidazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder der kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, einem Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl-N(R_{13})-;

c) Cycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;

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

e) Acetyl, Aroyl, Alkoxycarbonylalkyl und Phenylsulfonyl; und

f) verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist;

[0011] R_1 und R_2 zusammengenommen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring bilden;
jedes R_8 und R_{13} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;
m für 0, 1 oder 2 steht;
r für 0, 1 oder 2 steht;
q für 0, 1 oder 2 steht;
r für 0, 1 oder 2 steht;
t für 0, 1 oder 2 steht; und
X für O oder S steht.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich als physiologisch und pharmazeutisch verträgliche Salze darstellen, wie es für den Fachmann ersichtlich ist.

[0013] Bei den durch das neuartige erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen handelt es sich nur um solche Verbindungen, die als "chemisch stabil" gelten, wie es für den Fachmann ersichtlich ist. Beispielsweise gelten Verbindungen, die eine "schwankende Valenz" oder ein "Carbanion" aufweisen nicht als Verbindungen, die durch das neuartige Verfahren herzustellen sind.

[0014] Sämtliche in der vorliegenden Beschreibung verwendeten Ausdrücke haben, sofern nichts anderes angegeben ist, die übliche, gemäß dem Stand der Technik geläufige Bedeutung. Beispielsweise handelt es sich bei "C_{1-4}-Alkoxy" um eine C_{1-4}-Alkylgruppe mit einem terminalen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Pentoxy und Hexoxy. Sämtliche Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen kommen als verzweigte oder unverzweigte Reste in Frage, sofern dies strukturell möglich ist und sofern nichts anderes angegeben ist. Spezifischere Funktionen sind nachstehend angegeben:

[0015] Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "Aroyl" ist als "Benzoyl" oder "Naphthoyl" aufzufassen.

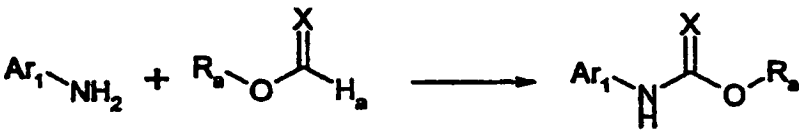
NMP: 1-Methyl-2-pyrrolidinon;
THF: Tetrahydrofuran;
DMF: N,N-Dimethylformamid;
DMAC: N,N-Dimethylacetamid;
DMSO: Dimethylsulfoxid;
DMAP: 4-Dimethylaminopyridin;
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)

[0016] Das neuartige Verfahren umfasst folgendes:

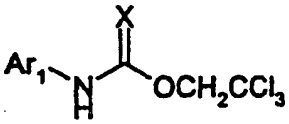
Stufe 1:

[0017] In einem geeigneten Lösungsmittel die Umsetzung eines Aminoheterocyclus NH_2-Ar_1 mit einem Halogenformiat RaOC(X)Ha, worin Ra einen C_{2-3}-Halogenkohlenstoffrest, vorzugsweise 2,2,2-Trichlorethyl, bedeutet, und Ha Halogen, vorzugsweise Chlor, bedeutet, sowie X die vorstehend definierte Bedeutung hat, in Gegenwart einer geeigneten Base unter Bildung eines Carbamats der Formel (II):



(II)

[0018] Bevorzugte Formiatverbindungen RaOC(X)Ha sind solche Verbindungen, die bei Hydrolyse von Zwischenprodukten der Formel (II) ein wasserlösliches Nebenprodukt bilden, das leicht durch Waschen mit Wasser entfernt werden kann. Bei einem derartigen Nebenprodukt handelt es sich beispielsweise um 2,2,2-Trichlorethanol. Zu Beispielen für bevorzugte Verbindungen der Formel RaOCOHa gehören Trichlorethylchlorformiat oder Trichlorethylchlorthioformiat. Demzufolge handelt es sich bei der nachstehenden Verbindung um eine bevorzugte Verbindung der Formel (II):



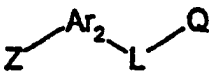
[0019] Die Synthese eines Aminoheterocyclus NH_2-Ar_1 ist im US-Patent 6 319 921 erläutert. Bei einer besonders bevorzugten Verbindung der Formel (II) handelt es sich um eine Verbindung, in der Ar_1 die Bedeutung 1-Tolyl-3-tert.-butylpyrazol-5-yl hat.

[0020] Die Reaktionsbedingungen, wie die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels und der Temperatur, liegen im Können des Fachmanns, und zwar in Abhängigkeit von den angestrebten speziellen Verbindungen. Typischerweise wird die Umsetzung von Stufe 1 in einem nicht-wässrigen oder wässrigen Lösungsmittel, vorzugsweise THF oder Ethylacetat, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie eines tertiären Amins, z.B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylpyrrolidin, DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en), DMAP (4-Dimethylaminopyridin), N-Methylmorpholin, Pyridin oder Methylpyridin, oder anorganischer Basen, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat, durchgeführt. Bevorzugte geeignete Basen für die Stufe 1 sind Diisopropylethylamin, NaOH oder N-Methylpyrrolidin. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur von etwa 0–100°C, vorzugsweise 5–15°C, für etwa 0,5–24 Stunden, vorzugsweise 3–4 Stunden.

Stufe 2

[0021] Für bestimmte bevorzugte Ausführungsformen verläuft die Stufe 2 auf die nachstehend angegebene Weise. Eine Verbindung der Formel Z-Ar_2-MH, worin Z Nitro oder eine Nitrosogruppe bedeutet, M die Bedeutung O, S oder NH hat und Ar_2 die vorstehend definierte Bedeutung hat, wird mit einem Y-J-Q-Rest in einem

geeigneten Lösungsmittel unter Bildung des Zwischenprodukts der Formel (III) umgesetzt



(III)

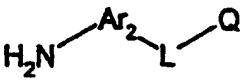
worin L und Q die vorstehend definierten Bedeutungen haben, Y eine austretende Gruppe, wie Halogen, bedeutet und M–J den Rest L darstellt.

[0022] Bei einem geeigneten Lösungsmittel für die vorstehende Umsetzung handelt es sich um ein polares, nicht-protisches organisches Lösungsmittel, wie Acetonitril, DMF (N,N-Dimethylformamid), DMAC (N,N-Dimethylacetamid), DMSO (Dimethylsulfoxid) und NMP (1-Methyl-2-pyrrolidinon), vorzugsweise NMP. Die Umsetzung wird bei einer Temperatur von etwa 50–100°C und vorzugsweise 75–95°C für etwa 0,5–24 Stunden und vorzugsweise 3–4 Stunden durchgeführt.

[0023] Für andere Ausführungsformen von L finden sich analoge Verfahren in den US-Patenten 6 319 921 und 6 358 945.

Stufe 3

[0024] Durch Reduktion einer Verbindung der Formel (III) unter katalytischer Hydrierung oder nicht-katalytischer Reduktion erhält man das Zwischenprodukt der Formel (IV)

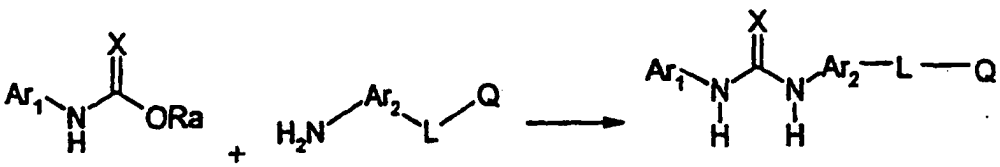


(IV)

[0025] Eine katalytische Hydrierung wird bevorzugt, wobei es sich bei einem bevorzugten Katalysator um Pd/C handelt. Die Reaktionsbedingungen, wie die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels und der Temperatur liegen im Können des Fachmanns. Die katalytische Hydrierung kann in Bezug auf den H_2-Druck und die Zeitspanne variiert werden, wobei die Hydrierung vorzugsweise bei einem Druck von etwa 207 kPa (30 psi) für etwa 1–24 Stunden vorgenommen wird.

Stufe 4

[0026] Das Zwischenprodukt der Formel (II) wird mit dem Zwischenprodukt der Formel (IV) in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, umgesetzt. Bei einer geeigneten Base handelt es sich beispielsweise um ein tertiäres Amin, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylpyrrolidin, DBU, DMAP, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Methylpyridin, oder um eine anorganische Base, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat und Kaliumbicarbonat. Bevorzugte Basen sind Diisopropylethylamin oder N-Methylpyrrolidin. Die Umsetzung findet in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels statt und liefert das Produkt der Formel (I).



(II) (IV) (I)

[0027] Die Reaktionsbedingungen, wie die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels, einer Base und der Temperatur können je nach der angestrebten speziellen Verbindung der Formel (I) variieren. Die Umsetzung kann in einem geeigneten polaren oder einem geeigneten nicht-polaren Lösungsmittel, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Heptan, Hexan, Cyclohexan, Ethylacetat, Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylether, Methylbutylether, oder in einem biphasischen wässrigen/organischen Gemisch durchgeführt werden. Vorzugsweise handelt es sich beim Lösungsmittel um ein polares, nicht-protisches, organisches Lösungsmittel, wie NMP (1-Methyl-2-pyrrolidinon), Acetonitril, DMF (N,N-Dimethylformamid), DMAC (N,N-Dimethyla-

cetamid) oder DMSO und insbesondere um DMSO oder NMP, wobei dieses Lösungsmittel auf eine geeignete Temperatur, vorzugsweise auf etwa 55–60°C, für etwa 1,5 Stunden erwärmt wird. Spezielle Trennverfahren sind für den Fachmann in Abhängigkeit von der angestrebten Verbindung ersichtlich. Ein bevorzugtes Verfahren ist in Beispiel 1 der vorliegenden Beschreibung dargelegt.

[0028] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in der Ar_2 Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl oder Indenyl bedeutet.

[0029] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in der Ar_2 Naphthyl bedeutet.

[0030] Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorstehenden Absatz, wobei
Ar_1 Thiophen oder Pyrazol ist;
Ar_2 1-Naphthyl ist;
L eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-6}-Kohlenwasserstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und in der die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
oder L Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl ist, wobei jedes gegebenenfalls mit einer Oxogruppe oder 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkylamino substituiert ist; oder L Phenyl, Pyridin, Furan oder Thiophen ist, wobei jedes gegebenenfalls unabhängig mit 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_q$ oder Halogen substituiert ist;
wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls an einer gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Kohlenstoffkette angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette wiederum kovalent an Q angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist und wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, wobei die Methylengruppen weiter gegebenenfalls unabhängig mit 1–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert sind, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
R_1 verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-4}-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclohexanyl ist, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sind;
R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist; Cyclopentanyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist; Phenyl, Pyridinyl, die jeweils gegebenenfalls mit einer bis fünf Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem verzweigten oder unverzweigten C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Pyridinyloxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Pyridinylamino, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-N(R_8)-;
und R_3 Alkoxycarbonylalkyl ist.

[0031] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorstehenden Absatz, wobei Ar_1 Pyrazol bedeutet.

[0032] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß dem vorstehenden Absatz, wobei L eine gesättigte C_{1-5}-Kohlenstoffkette bedeutet, wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig voneinander durch O, N oder S ersetzt sind und wobei die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen substituiert sind und ein oder mehr verzweigte oder unverzweigte C_{1-4}-Alkylreste gegebenenfalls durch ein oder mehr Halogenatome substituiert sind.

[0033] Bei ganz besonders bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung hat L die Bedeutung Propoxy, Ethoxy, Methoxy, Methyl, Propyl, C_{3-5}-Acetylen oder Methylamino, die jeweils gegebenenfalls gemäß den hier

gemachten Angaben substituiert sind, und Q Morpholin bedeutet.

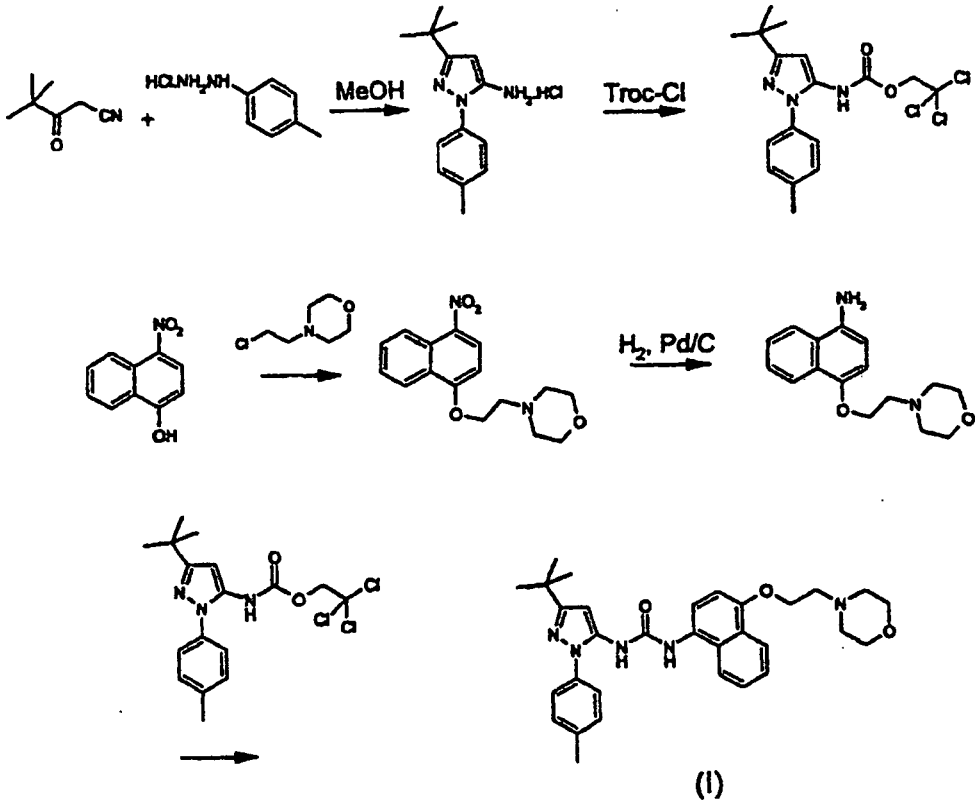
[0034] Bei einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet L Ethoxy, das gegebenenfalls substituiert ist, wobei es sich bei der Base um Diisopropylethylamin und beim polaren, nicht-protischen organischen Lösungsmittel um DMSO handelt.

[0035] Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Synthesebeispiel

Beispiel 1

1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-naphthalin-1-yl]-harnstoff



(I)

[0036] 5-Amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol-hydrochlorid: Eine Lösung von Pivaloylacetonitril (750 g, 6,0 mol) und p-Tolylhydrazin-hydrochlorid (660 g, 4,2 mol) in Methanol (2,8 Liter) wurde 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach Zugabe von Heptan wurde Methanol durch Destillation entfernt. Das Produkt wurde aus der Lösung kristallisiert, durch Filtration gewonnen und bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1,05 kg, 94%. ^{1}H-NMR δ ($CDCl_3$) 7,50 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,60 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), MS (Cl) m/z 229 (M^+ + H).

[0037] 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol:
Ein Gemisch aus 5-Amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol-hydrochlorid (300 g, 1,13 mol), Wasser (0,9 Liter), EtOAc (2,1 Liter) und NaOH (117 g, 2,84 mol) wurde 30 Minuten bei 5–15°C gerührt. Das Gemisch wurde innerhalb von 1 Stunde bei einer Temperatur von 5–15°C mit 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (342 g, 1,58 mol) versetzt. Sodann wurde das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase von der EtOAc-Phase abgetrennt. Die EtOAc-Phase wurde mit Kochsalzlösung (2 × 0,9 Liter) gewaschen und über $MgSO_4$ (60 g) getrocknet. Die EtOAc-Phase wurde durch Filtration gewonnen. Die Lösung wurde mit Heptan versetzt. Ein Teil der Lösung wurde durch Destillation entfernt. Das Produkt wurde aus der Lösung kristallisiert, durch Filtration gewonnen und bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet. Ausbeute: 409 g, 90%, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7,40 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), MS (EI) m/z 404 (M^+).

[0038] 4-Nitro-1-(2-morpholinethoxy)-naphthalin: Ein Gemisch aus 4-Nitro-1-hydroxynaphthalin (194 g, 1,0

mol), 4-(2-Chlorethyl)-morpholin-hydrochlorid (264 g, 1,4 mol), NaOH (58 g, 1,4 mol), K_2CO_3 (339 g, 2,4 mol) und 1-Methyl-2-pyrrolidinon (1,0 Liter) wurde auf 90–100°C erwärmt und 1–2 Stunden belassen. Das Gemisch wurde sodann auf 40°C abgekühlt und langsam mit Wasser versetzt. Anschließend wurde das Gemisch auf 5°C abgekühlt und 4 Stunden belassen. Das Produkt wurde durch Filtration gewonnen, mit Wasser und Cyclohexan gewaschen und unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 227 g, 75%. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (d, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,38 (dd, 2H), 3,74 (d, 4H), 2,98 (dd, 2H), 2,65 (d, 4H), MS (EI) m/z 303 (M + 1),

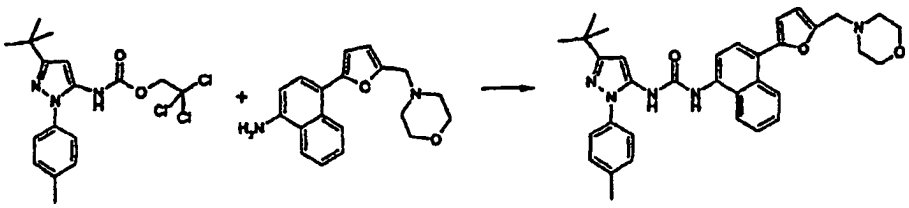
[0039] 4-Amino-1-(2-morpholinethoxy)-naphthalin-hydrochlorid: Ein Gemisch aus 4-Nitro-1-(2-morpholinethoxy)-naphthalin (40 g, 0,13 mol), McOH (280 ml) und Pd/C (50% Wasser, 1,2 g) wurde 24 Stunden unter einem Druck von 207 kPa (30 psi) hydriert. Sodann wurde der Katalysator unter Stickstoff durch eine Schicht aus Diatomeenerde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 20 ml HCl (37%) und Cyclohexan (200 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Filtration gewonnen. Sodann wurde das Produkt bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet. Ausbeute: 33 g, 82%. ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,38 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (b, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,40 (b, 4H), MS (EI) m/z 273 (M^+).

[0040] 1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-[4-(2-morpholin-4-ylethoxy)-naphthalin-1-yl]-harnstoff:
Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (10,6 g, 26 mmol), 4-Amino-1-(2-morpholinethoxy)-naphthalin (freie Base aus dem vorstehenden HCl-Salz, 7,16 g, 26 mmol), Diisopropylethylamin (3,2 g, 25 mmol) und DMSO (75 ml) wurde auf 55–60°C erwärmt und 1,5 Stunden belassen. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril (50 ml) bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wurde durch Filtration gewonnen, aus Isopropanol umkristallisiert und unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. F. 151–152 C. Ausbeute: 11,4 g, 87%. ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,26 (dd, 2H), 3,60 (dd, 4H), 2,81 (dd, 2H), 2,55 (dd, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,29 (s, 9H), MS (Cl) m/z 528(M^+ + 1).

[0041] Die folgenden zusätzlichen, nichtbeschränkenden Beispiele lassen sich unter Anwendung des neuartigen erfindungsgemäßen Verfahrens ausführen.

Beispiel 2

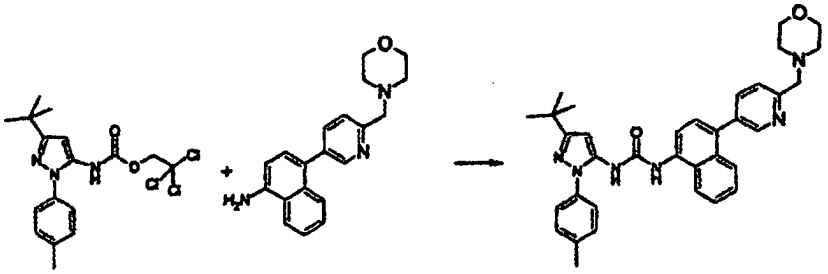
1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-{4-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-fur-2-yl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff:



[0042] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-fur-2-yl]-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Die Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril, (50 ml) bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und sodann unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Beispiel 3

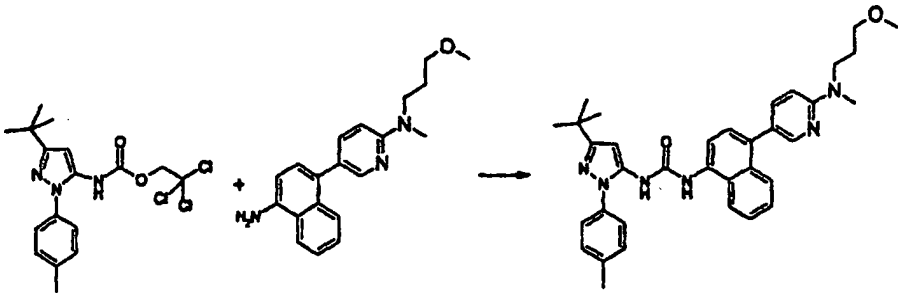
1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-{4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin-1-yl}-harnstoff:



[0043] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml) bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet.

Beispiel 4

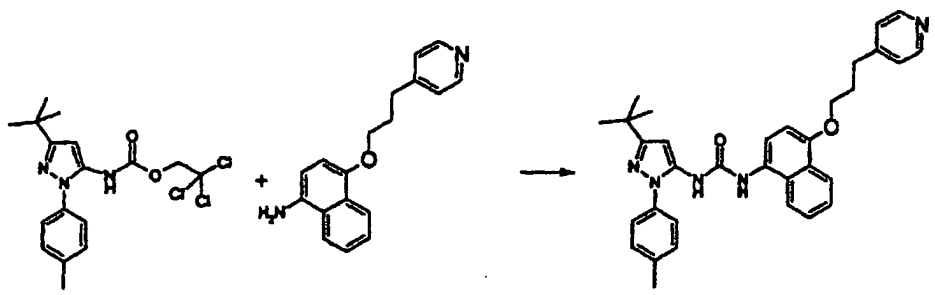
1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-(4-{6-[(3-methoxypropyl)-methylamino]-pyridin-3-yl}-naphthalin-1-yl)-harnstoff



[0044] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-{6-[(3-methoxypropyl)-methylamino]-pyridin-3-yl}-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml), bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet.

Beispiel 5

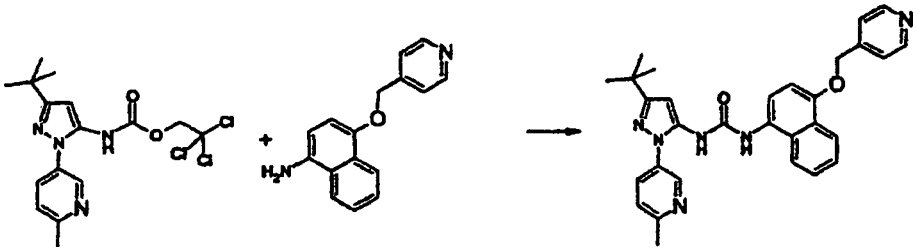
1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-[4-(3-pyridin-4-yl-propoxy)-naphthalin-1-yl]-harnstoff



[0045] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-(3-pyridin-4-ylpropoxy)-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml), bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Beispiel 6

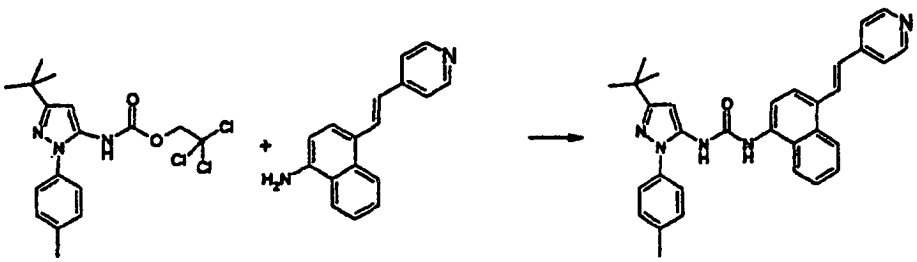
1-[3-tert.-Butyl-1-(2-methylpyridin-5-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalin-1-yl]-harnstoff



[0046] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-(2-methylpyridin-5-yl)-pyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml), bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und unter Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Beispiel 7

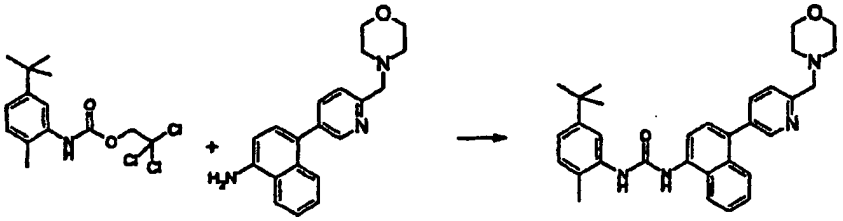
1-[3-tert.-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl]-3-[4-(2-pyridin-4-ylethenyl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff



[0047] Eine Lösung von 5-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl)-amino-3-tert.-butyl-1-p-tolylpyrazol (26 mmol), 1-Amino-4-(2-pyridin-4-ylethenyl)-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (3,2 g, 25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–90°C erwärmt und 2–8 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml), bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz unter Vakuum getrocknet.

Beispiel 8

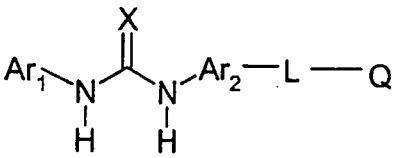
1-(5-tert.-Butyl-2-methylphenyl)-3-[4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-naphthalin-1-yl]-harnstoff



[0048] Eine Lösung von 5-tert.-Butyl-2-methyl-1-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-aminobenzol (26 mmol), 1-Amino-4-[6-(morpholin-4-ylmethyl)-pyridin-3-yl]-naphthalin (26 mmol), Diisopropylethylamin (3,2 g, 25 mmol) und DMSO (75 ml) wird auf 55–60°C erwärmt und 1,5 Stunden belassen. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (4 × 50 ml) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Acetonitril (50 ml), bei 0°C kristallisiert. Das Produkt wird durch Filtration gewonnen und aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie Isopropanol, umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):



(I)

in der:
Ar_1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridin, Pyridon, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Furan und Thiophen;
wobei Ar_1 gegebenenfalls mit einem oder mehreren R_1, R_2 oder R_3 substituiert ist;
Ar_2 Phenyl, Naphthyl, Chinolin, Isochinolin, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, Benzimidazol, Benzofuran, Indanyl, Indenyl oder Indol ist, wobei jedes gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen R_2 substituiert ist;
L, eine Verknüpfungsgruppe,
eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-10}-Kohlenstoffkette ist;
wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und
wobei die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
oder L eine cyclische Gruppe ist, welche ist:
c) ein C_{5-8}-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, das gegebenenfalls mit 1–2 Oxogruppen, 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl-, C_{1-4}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkylaminoketten substituiert ist;
d) Phenyl, Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazolyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridinon, Dihydropyridinon, Maleimid, Dihydromaleimid, Piperidin, Piperazin oder Pyrazin, wobei jedes gegebenenfalls unabhängig mit 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_q$ oder Halogen substituiert ist;
wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls an einer gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Kohlenstoffkette angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette wiederum kovalent an Q angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist und wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, wobei die Methylengruppen weiter gegebenenfalls unabhängig mit 1–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert sind, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
Q ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
d) Phenyl, Naphthyl, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Imidazol, Benzimidazol, Furan, Thiophen, Pyran, Naphthy-

ridin, Oxazo[4,5-b]pyridin und Imidazo[4,5-b]pyridin, die gegebenenfalls mit einer bis drei Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-S(O)$_m$ und Phenylamino, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkyl und C_{1-6}-Alkoxy;

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

f) C_{1-6}-Alkoxy, sekundärem oder tertiärem Amin, wobei der Amin-Stickstoff kovalent an Gruppen gebunden ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C_{1-3}-Alkyl und C_{1-5}-Alkoxyalkyl und Phenyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy oder Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-S(O)$_r$ und Phenyl-S(O)$_t$, worin der Phenylring gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen substituiert ist, die aus Halogen, C_{1-6}-Alkoxy, Hydroxy und Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino bestehen;

R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

g) verzweigtem oder unverzweigtem C_{3-10}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann und gegebenenfalls mit einem bis drei Phenyl, Naphthyl oder einer bis drei heteroyclischen Gruppen substituiert sein kann, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl; wobei jedes derartige Phenyl, Naphthyl oder jeder derartige Heterocyclus, der aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, mit 0 bis 5 Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, C_{3-8}-Cycloalkyl, C_{5-8}-Cycloalkenyl, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkyloxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, $NH_2C(O)$ und Di(C_{1-3})alkylaminocarbonyl;

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

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

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

k) Cyano; und

l) Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Propoxycarbonyl;

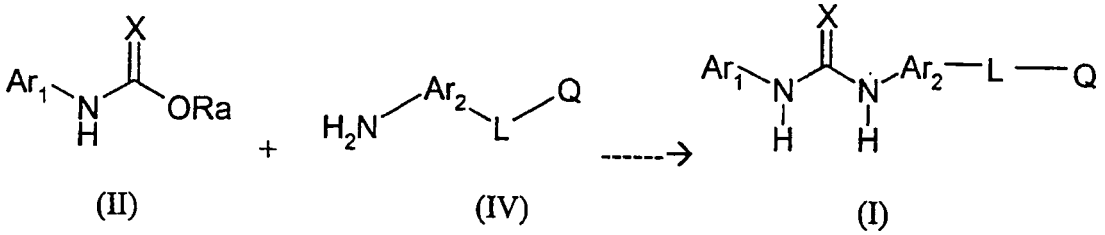
R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

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

R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

g) einer Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclischen Gruppe, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzpyrazolyl, Benzothiofuranyl, Cinnolinyl, Pterindinyl, Phthalazinyl, Naphthypyridinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Purinyl und Indazolyl, wobei eine derartige Phenyl-, Naphthyl- oder heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einer bis fünf Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, einem Heterocyclus, der aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls parti-

ell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cylcoheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heteraryloxy, worin die heterocyclische Einheit ausgewählt ist aus der vorstehend beschriebenen Gruppe, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-Alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-N(R_8)-;
h) einem kondensierten Aryl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Benzocyclobutanyl, Indanyl, Indenyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl, oder einem kondensierten Heterocyclyl, das ausgewählt ist aus Cyclopentenopyridin, Cyclohexanopyridin, Cyclopentanopyrimidin, Cyclohexanopyrimidin, Cyclopentanopyrazin, Cyclohexanopyrazin, Cyclopentanopyridazin, Cyclohexanopyridazin, Cyclopentanochinolin, Cyclohexanochinolin, Cyclopentanoisochinolin, Cyclohexanoisochinolin, Cyclopentanoindol, Cyclohexanoindol, Cyclopentanobenzimidazol, Cyclohexanobenzimidazol, Cyclopentanobenzoxazol, Cyclohexanobenzoxazol, Cyclopentanoimidazol, Cyclohexanoimidazol, Cyclopentanothiophen und Cyclohexanothiophen; wobei der kondensierte Aryl- oder der kondensierte Heterocyclyl-Ring mit 0 bis 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Phenyl, Naphthyl, Heterocyclyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Halogen, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Phenyloxy, Naphthyloxy, Heterocyclyloxy, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Heterocyclylamino, worin die Heterocyclyl-Einheit aus der vorstehend beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-Alkyl-OC(O), C_{1-5}-Alkyl-C(O)-verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-4}-Alkyl, einem Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, R_9-C_{1-5}-Alkyl, R_{10}-C_{1-5}-Alkoxy, R_{11}-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_{12}-C_{1-5}-Alkyl-N(R_{13})-;
i) Cycloalkyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl und Bicycloheptanyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
j) C_{5-7}-Cycloalkenyl, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Bicyclohexenyl und Bicycloheptenyl, wobei eine derartige Cycloalkenylgruppe gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
k) Acetyl, Aroyl, Alkoxycarbonylalkyl und Phenylsulfonyl; und
l) verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist;
R_1 und R_2 zusammengenommen gegebenenfalls einen kondensierten Phenyl- oder Pyridinyl-Ring bilden;
jedes R_8 und R_{13} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
Wasserstoff und verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist;
jedes R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11} und R_{12} unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
Morpholin, Piperidin, Piperazin, Imidazol und Tetrazol;
m für 0, 1 oder 2 steht;
r für 0, 1 oder 2 steht;
q für 0, 1 oder 2 steht;
t für 0, 1 oder 2 steht; und
X für O oder S steht;
wobei das Verfahren umfasst:
Umsetzen eines Zwischenprodukts der Formel (II) mit dem Zwischenprodukt der Formel (IV) in Anwesenheit einer geeigneten Base, wobei die Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel bei einer geeigneten Temperatur über eine Reaktionszeit von 1,5 Stunden stattfindet:



(II) (IV) (I)

worin Ra ein C_{2-3}-Halogenkohlenstoff ist, Ar_1, Ar_2, X, L und Q wie vorstehend definiert sind, um eine Verbindung der Formel (I) zu erzeugen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, in dem
Ra für 2,2,2-Trichlorethyl steht;
das organische Lösungsmittel ein polares aprotisches Lösungsmittel ist, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NMP, Acetonitril, DMF, DMAC und DMSO;
die Base ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylpyrrolidin, DBU, DMAP, N-Methylmorpholin, Pyridin, Methylpyridin und einer anorganischen Base;
die Temperatur etwa 55–60°C beträgt;
Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl und Indenyl und
X für O steht.

3. Verfahren nach Anspruch 2, in dem
Ar_2 Naphthyl ist;
das polare aprotische organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NMP und DMSO; und
die Base ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Diisopropylethylamin und N-Methylpyrrolidin.

4. Verfahren nach Anspruch 3, in dem
Ar_1 Thiophen oder Pyrazol ist;
Ar_2 1-Naphthyl ist;
L eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte C_{1-6}-Kohlenwasserstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und in der die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
oder L Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl ist, wobei jedes gegebenenfalls mit einer Oxogruppe oder 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy oder C_{1-4}-Alkylamino substituiert ist; oder L Phenyl, Pyridin, Furan oder Thiophen ist, wobei jedes gegebenenfalls unabhängig mit 1–3 verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Mono- oder Di-(C_{1-3}-alkyl)amino, C_{1-6}-Alkyl-$S(O)_q$ oder Halogen substituiert ist;
wobei die cyclische Gruppe gegebenenfalls an einer gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Kohlenstoffkette angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette wiederum kovalent an Q angebracht ist, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist und wobei eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch O, NH, S(O), $S(O)_2$ oder S ersetzt sind, wobei die Methylengruppen weiter gegebenenfalls unabhängig mit 1–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert sind, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind;
R_1 verzweigtes oder unverzweigtes C_{3-4}-Alkyl, Cyclopropyl oder Cyclohexanyl ist, die gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sind und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert sind;
R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-4}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist;
Cyclopentanyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert und gegebenenfalls mit einer bis drei C_{1-3}-Alkylgruppen substituiert ist;
Phenyl, Pyridinyl, die jeweils gegebenenfalls mit einer bis fünf Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem verzweigten oder unverzweigten C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, verzweigtem oder unverzweigtem C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert ist, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentanyl, Cyclohexanyl, Cycloheptanyl, Bicyclopentanyl, Bicyclohexanyl, Bicycloheptanyl, Phenyl-C_{1-5}-alkyl, Naphthyl-C_{1-5}-alkyl, Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-3}-Alkoxy, das gegebenenfalls partiell oder vollständig halogeniert sein kann, Phenyloxy, Naphthyloxy, Pyridinyloxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylamino, Phenylamino, Naphthylamino, Pyridinylamino, $NH_2C(O)$, einem Mono- oder Di-(C_{1-3})alkylaminocarbonyl, C_{1-5}-Alkyl-C(O)-C_{1-4}-alkyl, Amino-C_{1-5}-alkyl, Mono- oder Di-(C_{1-5})alkylamino-C_{1-5}-alkyl, Amino-$S(O)_2$, Di-(C_{1-3})alkylamino-$S(O)_2$, R_4-C_{1-5}-alkyl, R_5-C_{1-5}-Alkoxy, R_6-C(O)-C_{1-5}-Alkyl und R_7-C_{1-5}-Alkyl-N(R_8)-;
und R_3 Alkoxycarbonylalkyl ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, in dem Ar_1 Pyrazol ist.

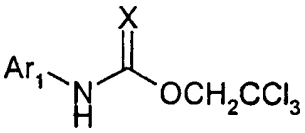
6. Verfahren nach Anspruch 5, in dem L eine gesättigte C_{1-5}-Kohlenstoffkette ist, in der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls unabhängig durch O, N oder S ersetzt sind; und in der die Verknüpfungsgruppe gegebenenfalls mit 0–2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten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

7. Verfahren nach Anspruch 5, in dem
L Propoxy, Ethoxy, Methoxy, Methyl, Propyl, C_{3-5}-Acetylen oder Methylamino ist, wobei jedes gegebenenfalls mit 0 – 2 Oxogruppen und einem oder mehreren verzweigten oder unverzweigten C_{1-4}-Alkyl substituiert ist, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind; und
Q Morpholin ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6, in dem L Propoxy, Ethoxy oder Methoxy ist.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, in dem L Ethoxy ist, die Base Diisopropylethylamin ist und das polare aprotische organische Lösungsmittel DMSO ist.

10. Carbamat-Verbindung der Formel:



in der X für O steht und Ar_1 für 1-Tolyl-3-t-butylpyrazol-5-yl steht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen