



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2004 000 260 T2 2006.08.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 558 582 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2004 000 260.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US2004/023488

(96) Europäisches Aktenzeichen: 04 758 159.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2005/012254

(86) PCT-Anmeldetag: 21.07.2004

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.02.2005

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 03.08.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.12.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.08.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 231/16 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

489572 P 22.07.2003 US
503586 P 16.09.2003 US

(73) Patentinhaber:

Arena Pharmaceuticals, Inc., San Diego, Calif., US

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

TEEGARDEN, Bradley, San Diego, US;
JAYAKUMAR, Honnappa, San Diego, US; LI,
Hongmei, San Diego, US; STRAH-PLEYNET,
Sonja, San Diego, US; DOSA, Ian, Peter, San
Diego, US

(54) Bezeichnung: DIARYL- UND ARYLHETEROARYLHARNSTOFFDERIVATE ALS MODULATOREN DES
5-HT2A-SEROTONINREZEPTORS, DIE SICH ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG VON DAMIT IM ZUSAM-
MENHANG STEHENDEN ERKRANKUNGEN EIGNEN

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte Diaryl- und Arylheteroarylharstoffderivate der Formel (I) sowie pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche die Aktivität des 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptors modulieren. Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen davon sind bei der Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation, koronarer Herzkrankheit, Koronarinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, Angina, Schlaganfall und Vorhofflimmern, zur Verringerung des Risikos von Bluterinselbildung, Asthma oder Symptomen davon, Agitiertheit oder Symptomen davon, Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierten Psychosen, exzitativen Psychosen, des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms, manischen Erkrankungen, organischen oder nicht näher bezeichneten Psychosen, psychotischen Störungen, Psychosen, akuter Schizophrenie, chronischer Schizophrenie, nicht näher bezeichneter Schizophrenie und verwandten Störungen, Schlafstörungen und mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Störungen.

[0002] Hierin sind weiters Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor-vermittelten Störungen in Kombination mit einem Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. Haloperidol, bei separater oder gemeinsamer Verabreichung beschrieben.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

G-Protein-gebundene Rezeptoren

[0003] G-Protein-gebundene Rezeptoren weisen ein gemeinsames Strukturmotiv auf. All diese Rezeptoren weisen sieben Sequenzen aus 22 bis 24 hydrophoben Aminosäuren auf, die sieben Alpha-Helices bilden, von denen jede die Membran überspannt. Die transmembranischen Helices sind durch Aminosäurestränge mit einer größeren Schleife zwischen der vierten und fünften Transmembranhelix auf der extrazellulären Seite der Membran verbunden. Der Carboxyterminus des Rezeptors liegt intrazellulär, während sich der Aminoterminus im extrazellulären Raum befindet. Es wird angenommen, dass die Schleifen verbindenden Helices fünf und sechs sowie der Carboxyterminus mit dem G-Protein wechselwirken. Bis heute identifizierte G-Proteine sind G_p, G_s, G_i und G_o. Die allgemeine Struktur eines an ein G-Protein gebundenen Rezeptors ist in [Fig. 1](#) dargestellt.

[0004] Unter psychologischen Bedingungen liegen G-Protein-gebundene Rezeptoren in der Zellmembran im Gleichgewicht zwischen zwei unterschiedlichen Zuständen oder Konformationen vor: einem „inaktiven“ Zustand und einem „aktiven“ Zustand. Wie in [Fig. 2](#) schematisch dargestellt kann ein Rezeptor im inaktiven Zustand nicht an den intrazellulären Transduktionsweg binden, um eine biologische Reaktion auszulösen. Eine Änderung der Rezeptorkonformation in den aktiven Zustand ermöglicht eine Bindung an den Transduktionsweg und erzeugt eine biologische Reaktion.

[0005] Ein Rezeptor kann im aktiven Zustand durch einen endogenen Liganden oder einen exogenen Agonistenzugang stabilisiert werden. Neuere Entdeckungen, wie z.B. Modifikationen der Aminosäuresequenz des Rezeptors, stellen andere Mittel als Liganden bereit, um die aktiven Zustandskonformation zu stabilisieren. Diese Mittel stabilisieren den Rezeptor effektiv im aktiven Zustand, indem sie die Wirkung eines Liganden, der an den Rezeptor bindet, simulieren. Eine Stabilisierung durch solche ligandenunabhängige Mittel wird als „konstitutive Rezeptoraktivierung“ bezeichnet.

Serotoninrezeptoren

[0006] Rezeptoren für Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) sind eine wichtige Klasse von an G-Proteine gebundenen Rezeptoren. Es wird angenommen, dass Serotonin bei Prozessen eine Rolle spielt, die mit Lernen und Gedächtnis, Schlaf, Thermoregulation, der Stimmung, motorischen Aktivitäten, Schmerz, Sexualverhalten und Aggressionen, dem Appetit, neurodegenerativer Regulierung und dem Biorhythmus zusammenhängen. Es ist nicht überraschend, dass Serotonin mit pathophysiologischen Zuständen, wie Angst, Depression, Zwangsneurosen, Schizophrenie, Suizid, Autismus, Migräne, Emesis, Alkoholismus und neurodegenerativen Leiden, in Verbindung gebracht wird. In Bezug auf antipsychotischen Behandlungsansätze, die sich auf die Serotoninrezeptoren konzentrieren, können diese Arten von Therapeutika allgemein in zwei Klassen unterteilt werden, die „typischen“ und die „atypischen“. Beide weisen antipsychotische Wirkungen auf, aber die typischen weisen außerdem begleitende die Motorik betreffende Nebenwirkungen auf (extrapyramidalen Syndrome, z.B. Schmatzen, krampfartiges Herausstrecken der Zunge, unruhig-getriebenem Hin- und Herlaufen, usw.). Solche Nebenwirkungen werden mit den Verbindungen in Zusammenhang gebracht, die mit anderen Rezeptoren wechselwirken, wie z.B. dem Human-Dopamine-D2-Rezeptor in der nigrostriatalen Bahn. Deshalb

wird eine atypische Behandlung bevorzugt. Haloperidol wird als typisches Antipsychotikum bezeichnet, und Clozapin wird als atypisches Antipsychotikum bezeichnet.

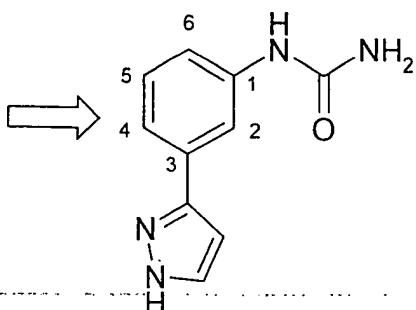
[0007] Serotoninrezeptoren werden in sieben Unterfamilien eingeteilt, die als 5-HT1 bis 5-HT7 bezeichnet werden. Diese Unterfamilien werden weiter in Subtypen unterteilt. Die 5-HT2-Unterfamilie wird beispielsweise in drei Rezeptor-Subtypen unterteilt: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}. Der menschliche 5-HT_{2C}-Rezeptor wurde 1987 zum ersten Mal isoliert und kloniert, und der menschliche 5-HT_{2A}-Rezeptor wurde 1990 zum ersten Mal isoliert und kloniert. Es wird angenommen, dass diese beiden Rezeptoren den Angriffsort für halluzinogene Drogen darstellen. Außerdem wird angenommen, dass Antagonisten für die 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren bei der Behandlung von Depression, Angst, Psychosen und Essstörungen von Nutzen sind.

[0008] Das US-Patent Nr. 4.985.352 beschreibt die Isolierung, Charakterisierung und Expression eines funktionellen cDNA-Klons, der für den gesamten menschlichen 5-HT_{1C}-Rezeptor kodiert (heute als 5-HT_{2C}-Rezeptor bekannte). Die US-Patente Nr. 5.661.024 und 6.541.209 beschreiben die Isolierung, Charakterisierung und Expression eines funktionellen cDNA-Klons, der für den gesamten menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptor kodiert.

[0009] Es wurde berichtet, dass Mutationen der endogenen Formen der Ratten-5-HT_{2A}- und Ratten-5-HT_{2C}-Rezeptoren zu konstitutiver Aktivierung dieser Rezeptoren führen (5-HT_{2A}: C. Casey et al., Society for Neuroscience Abstracts 22, 699.10 (1996), hierin im Folgenden „Casey“; 5-HT_{2C}: K. Herrick-Davis und M. Teitler, Society for Neuroscience Abstracts 22, 699.18 (1996), hierin im Folgenden „Herrick-Davis 1“, und D. Herrick-Davis et al., J. Neurochemistry 69 (3), 1138 (1997), hierin im folgenden „Herrick-Davis 2“). Casey beschreibt eine Mutation des Cysteinrests an Position 322 des Ratten-5-HT_{2A}-Rezeptors zu Lysin (C322K), Glutamin (C322Q) und Arginin (C322R), was wie berichtet zu einer konstitutiven Aktivierung führte. Herrick-Davis 1 und Herrick-Davis 2 beschreiben Mutationen des Serinrests an Position 312 des Ratten-5-HT_{2C}-Rezeptors zu Phenylalanin (S312F) und Lysin (S312K), was wie berichtet zu einer konstitutiven Aktivierung führte.

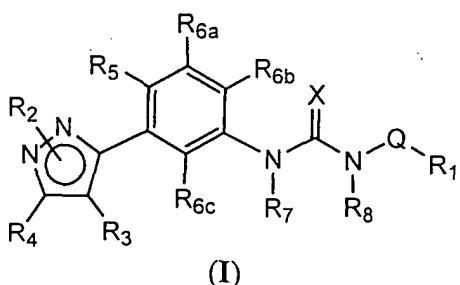
[0010] Die WO 02/076464 (Behan et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc.), US 6.541.209 (Behan et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc.), WO 01/29088 (Behan et al., Arena Pharmaceuticals, Inc.) und WO 99/52927 (Behan et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc.) beschreiben jeweils bestimmte nichtendogene, konstitutiv aktivierte Formen der menschlichen 5-HT2A- und/oder menschlichen 5-HT2C-Rezeptoren sowie Modulatoren davon mit kleinen Molekülen, einschließlich bestimmter 2,4,5,6-unsubstituierter [3-(1H-Pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoffe und -thioharnstoffe. Die WO 03/062206 (Teegarden et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc.) beschreibt Modulatoren des 5-HT2A-Serotoninrezeptors mit kleinen Molekülen, einschließlich bestimmte 5-substituierter 2,4,6-unsubstituierter [3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoffe und -thioharnstoffe. Alle diese Verbindungen sind zumindest an der 4-Position unsubstituiert, während die hierin beanspruchten Verbindungen alle zumindest an der 4-Position substituiert sind.

Bekannte Verbindungen
sind an der 4-Position
unsubstituiert
(R₅ ist -H)



ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Diaryl- und Arylheteroarylharnstoffderivate, wie sie in Formel (I) dargestellt sind:



oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Hydrate und Solvate davon;

worin:

- i) R₁ Aryl oder Heteroaryl ist, das jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Heterozyklen, Hydroxyl, Thiol, Nitro, Phenoxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F, -Cl oder -Br substituiert sind; und worin das C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, C₂₋₈-Dialkylamino, der Heterozyklus und das Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt;
- ii) R₂ aus der aus -H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl und C₃₋₇-Cycloalkyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
- iii) R₃ aus der aus H, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, Heteroaryl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist; und worin jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonamid-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₄-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonamid, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylureyl, Amino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₆-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
- iv) R₄ aus der aus H, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
- v) R₅ aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₆-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin, die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₈-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₄-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonamid, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylureyl, Amino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₂₋₆-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin die Amino- und Phenylsubstituenten jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die aus der aus Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy beste-

henden Gruppe ausgewählt sind;

vi) R_{6a}, R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus H, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

vii) R₇ und R₈ unabhängig voneinander H oder C₁₋₈-Alkyl sind;

viii) X O oder S ist; und

ix) Q C₁₋₃-Alkylen ist, das gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der aus C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Carboxy, Cyano, C₁₋₃-Halogenalkyl, Halogen und Oxo bestehenden Gruppe ausgewählt sind; oder Q eine Bindung ist.

[0012] Ein Aspekt der Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0013] Außerdem sind hierin Verfahren zur Modulation der Aktivität eines 5HT_{2A}-Serotoninrezeptors durch Kontaktieren des Rezeptors mit einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung beschrieben.

[0014] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0015] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer Indikation, die aus der aus koronaren Herzkrankheiten, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, Angina, Schlaganfall und Vorhofflimmern bestehenden Gruppe ausgewählt ist, in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0016] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Reduzierung des Risikos von Bluterinnenselbildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0017] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Reduzierung des Risikos von Bluterinnenselbildung bei einem Individuum, das an Vorhofflimmern leidet, beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0018] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Asthma in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0019] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Asthmasymptoms in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0020] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Agitiertheit oder Symptomen davon in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist das Individuum ein kognitiv intaktes älteres Individuum.

[0021] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Agitiertheit oder Symptomen davon in einem an Demenz leidenden Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer thera-

peutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen degenerative Erkrankung des Nervensystems zurückzuführen. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf Erkrankungen zurückzuführen, die sich auf die Blutgefäße auswirken. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen Schlaganfall zurückzuführen oder Multiinfarktdemenz.

[0022] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Individuums beschrieben, an zumindest einer der Indikationen leidet, die aus der aus Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierten Psychosen, exzitativen Psychosen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, manischen Erkrankungen, organischen oder nicht näher bezeichneten Psychosen, psychotischen Störungen, Psychosen, akuter Schizophrenie, chronischer Schizophrenie und nicht näher bezeichneter Schizophrenie bestehenden Gruppe ausgewählt sind, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder eine pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0023] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Individuums mit frühkindlichem Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder eine pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0024] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Schizophrenie in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0025] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Linderung negativer Symptome von Schizophrenie beschrieben, die durch die Verabreichung von Haloperidol an ein an Schizophrenie leidenden Individuum induziert werden, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen werden das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform verabreicht.

[0026] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) Schlafstörung in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen umfasst die Schlafstörung fragmentierte Schlafarchitektur. In einigen Ausführungsformen fördert die wirksame Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer hierin beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung die Schlafkonsolidierung. In einigen Ausführungsformen erhöht die wirksame Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder eine hierin beschriebene pharmazeutische Zusammensetzung die Delta-Power.

[0027] In einigen Ausführungsformen ist die Schlafstörung Dyssomnie. In einigen Ausführungsformen ist die Dyssomnie aus der aus psychophysiologischer Insomnie, Schlafwahrnehmungsstörung, idiopathischer Insomnie, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, dem zentralen Schlafapnoesyndrom, dem zentralen alveolären Hypoventilationssyndrom, periodischer Bewegung der Glieder, dem Syndrom der unruhigen Beine, mangelhafter Schlafhygiene, umgebungsbedingter Schlafstörung, höhenbedingter Schlafstörung, Anpassungsschwierigkeiten, Schlafmangelsyndrom, Schlafstörung bei Fehlen fester Schlafzeiten, Einschlaf-Assoziationsproblemen, Schlafstörung mit Zwang zum Essen und Trinken, Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit, Schlafstörung bei Stimulanzenabhängigkeit, Schlafstörung bei Alkoholabhängigkeit, toxisch induzierte Schlafstörung, Schlafstörung bei Zeitzonenwechsel ("Jet lag"), Schlafstörung bei Schichtarbeit, unregelmäßiges Schlaf-Wachmuster, dem Syndrom der verzögerten Schlafphase, dem Syndrom der vorverlagerten Schlafphase und der Schlaf-Wachstörung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0028] In einigen Ausführungsformen ist die Schlafstörung Parasomnie. In einigen Ausführungsformen ist die Parasomnie aus der aus Aufwachstörungen, Schlafwandeln und Pavor nocturnus, stereotypen Bewegungsabläufen im Schlaf, Einschlafzuckungen, Schlafsprechen und nächtlichen Wadenkrämpfen bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0029] In machen Ausführungsformen hängt die Schlafstörung mit einer medizinischen oder psychiatrischen Störung zusammen. In einigen Ausführungsformen sind die medizinischen oder psychiatrischen Störungen aus der aus Psychosen, depressiven Erkrankungen, Angsterkrankungen, Panikerkrankungen, Alkoholabhängigkeit, degenerativen Hirnerkrankungen, Demenz, Parkinsonismus, letaler familiärer Insomnie, schlafbezogener Epilepsie, elektrischem Status epilepticus im Schlaf, schlafgebundenen Kopfschmerzen, Schlafkrankheit, nächtlicher kardialer Ischämie, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, schlafgebundenem Asthma, schlafgebundenem gastroösophagealem Reflux, peptischem Ulkus, dem Fibrisis-Syndrom, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Fibromyalgie und postoperativen Schlafstörungen bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0030] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Störung in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt.

[0031] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung diabetische periphere Neuropathie.

[0032] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung diabetische Nephropathie.

[0033] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung Retinopathie.

[0034] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, welche das Vermischen einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0035] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung.

[0036] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Thrombozytenaggregation ist.

[0037] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung aus der aus koronaren Herzkrankheiten, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, Angina, Schlaganfall und Vorhofflimmern bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0038] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Blutgerinnsebildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum ist.

[0039] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Blutgerinnsebildung in einem Individuum ist, das an Vorhofflimmern leidet.

[0040] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Asthma ist.

[0041] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung ein Astmasymptom ist.

[0042] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Agitiertheit oder ein Symptom davon in einem Individuum ist. In einigen Ausführungsformen ist das Individuum ein kognitiv intaktes Individuum.

[0043] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Agitiertheit oder ein Symptom davon in einem Individuum ist, das an Demenz leidet. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf eine degenerative Erkrankung des Nervensystems zurückzuführen. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf Erkrankungen zurückzuführen, die sich auf die Blutgefäße auswirken. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen Schlaganfall zurückzuführen oder Multiinfarktdemenz.

[0044] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung aus der aus Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierten Psychosen, exzitativen Psychosen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, manischen Erkrankungen, organischen oder nicht näher bezeichneten Psychosen, psychotischen Störungen, Psychosen, akuter Schizophrenie, chronischer Schizophrenie und nicht näher bezeichneter Schizophrenie bestehenden Gruppe ausgewählt ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0045] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung frühkindlicher Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0046] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung Schizophrenie ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0047] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung ein oder mehrere negative Symptome von durch die Verabreichung von Haloperidol induzierter Schizophrenie umfasst.

[0048] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in separaten Dosierungsformen verabreicht werden.

[0049] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform verabreicht werden.

[0050] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder Tierkörpers durch eine Therapie.

[0051] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, wie sie hierin beschrieben ist, eines menschlichen oder Tierkörpers durch eine Therapie.

[0052] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen

Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) Schlafstörung, wie sie hierin beschrieben ist, des menschlichen oder eines Tierkörpers durch eine Therapie.

[0053] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation im menschlichen oder Tierkörper durch eine Therapie.

[0054] Diese und weitere Aspekte der hierin geoffenbarten Erfindung werden in der nachfolgenden Beschreibung genauer erläutert.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0055] In den beiliegenden Figuren gibt die fette Schriftart die Position der Mutation im nichtendogenen, konstitutiv aktivierte Rezeptor in Bezug auf den entsprechenden endogenen Rezeptor an.

[0056] [Fig. 1](#) zeigt eine verallgemeinerte Struktur eines G-Protein-gebundenen Rezeptors, wobei den Transmembran-Helices, den intrazellulären Schleifen und den extrazellulären Schleifen Zahlen zugeordnet sind.

[0057] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung des aktiven und inaktiven Zustands eines typischen G-Protein-gebundenen Rezeptors und der Bindung des aktiven Zustands an den zweiten Messenger-Transduktionsweg.

[0058] [Fig. 3a](#) zeigt die Nucleinsäuresequenz des endogenen menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors (Seq.-ID Nr. 21).

[0059] [Fig. 3b](#) zeigt die entsprechende Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors (Seq.-ID Nr. 22).

[0060] [Fig. 4a](#) zeigt die Nucleinsäuresequenz des endogenen 5-HT_{2C}-Rezeptors (Seq.-ID Nr. 23).

[0061] [Fig. 4b](#) zeigt die entsprechende Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors (Seq.-ID Nr. 24).

[0062] [Fig. 5a](#) zeigt die Nucleinsäuresequenz einer konstitutiv aktiven Form des menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors („AP-1-cDNA“ – Seq.-ID Nr. 25).

[0063] [Fig. 5b](#) zeigt die entsprechende Aminosäuresequenz der AP-2-cDNA („AP-1“ – Seq.-ID Nr. 26).

[0064] [Fig. 6a](#) zeigt die Nucleinsäuresequenz einer konstitutiv aktiven Form des menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors, wobei der IC3-Abschnitt und der zytoplasmatische Schwanzabschnitt des endogenen 5-HT_{2A}-Rezeptor durch den IC3-Abschnitt und den zytoplasmatischen Schwanzabschnitt des menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors ersetzt wurden („AP-3-cDNA“ – Seq.-ID Nr. 27).

[0065] [Fig. 6b](#) zeigt die entsprechende Aminosäure der AP-3-cDNA („AP-3“ – Seq.-ID Nr. 28).

[0066] [Fig. 7a](#) zeigt die Nucleinsäuresequenz einer konstitutiv aktiven Form des menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors, wobei (1) die Region zwischen dem Prolin von TM5 und dem Prolin von TM6 des endogenen menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors durch die entsprechende Region des menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors ersetzt wurde (einschließlich einer S310K-Punktmutation); und (2) der zytoplasmatische Abschnitt des endogenen 5-HT_{2A}-Rezeptors durch den zytoplasmatischen Schwanzabschnitt des endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors ersetzt wurde („AP-4-cDNA“ – Seq.-ID Nr. 29).

[0067] [Fig. 7b](#) zeigt die entsprechende Aminosäuresequenz der AP-4-cDNA („AP-4“ – Seq.-ID Nr. 30).

[0068] [Fig. 7c](#) ist eine schematische Darstellung des mutierten 5-HT_{2A}-Rezeptors aus [Fig. 7b](#), wobei die gestrichelten Linie den Abschnitt kennzeichnen, der vom menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor erhalten wurde.

[0069] [Fig. 8](#) ist eine Darstellung des bevorzugten Vektors pCMV, der hierin verwendet wurde.

[0070] [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, das (1) eine erhöhte (³⁵S)GTPyS-Bindung an Membranen von COS-Zellen,

die den endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor als Reaktion auf Serotonin exprimieren, und (2) die Inhibition durch Mianserin unter Verwendung von Weizenkeimagglutinin-Scintillation-Proximity-Perlen. Die Konzentration von (³⁵S)GTPyS wurde konstant bei 0,3 nM gehalten, und die Konzentration von GDP wurde bei 1 μM gehalten. Die Konzentration des Membranproteins betrug 12,5 μg.

[0071] [Fig. 10](#) ist ein Diagramm, das die Serotoninstimulierung einer (³⁵S)GTPyS-Bindung an Membranen, die in 293T-Zellen AP-1-Rezeptoren exprimieren, und die Inhibition durch 30 μM Mianserin auf Wallac™ ScintiStrips zeigt.

[0072] [Fig. 11](#) ist ein Diagramm, das die Auswirkungen der Proteinkonzentration auf die (³⁵S)GTPyS-Bindung in Membranen von 293T-Zellen, die mit den endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptoren und AP-1-Rezeptoren transfiziert wurden, im Vergleich zu Zellen, die mit dem Kontrollvektor (pCVM) alleine in Abwesenheit (A) und Gegenwart (B) von 10 μM Serotonin transfiziert wurden, zeigt. Die radioaktiv markierte Konzentration von (³⁵S)GTPyS wurde konstant bei 0,3 nM gehalten, und die GDP-Konzentration wurde konstant bei 1 μM gehalten. Der Test wurde auf einem 96-Well-Format auf Wallac™ ScintiStrips durchgeführt.

[0073] [Fig. 12](#) ist ein Balkendiagramm, das einen Vergleich der Inositoltrisphosphat-(„IP3-“)Produktion zwischen dem endogenen menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptor und AP-2, einer mutierten Form des Rezeptors, zeigt.

[0074] [Fig. 13](#) ist ein Balkendiagramm, das einen Vergleich der Inositol-tris-phosphat-(„IP3-“)Produktion zwischen dem endogenen menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptor und AP-4, einer mutierten Form des Rezeptors, zeigt.

[0075] [Fig. 14](#) ist ein Balkendiagramm, das einen Vergleich der IP3-Produktion zwischen dem endogenen menschlichen 5HT_{2A}-Rezeptor und AP-3, einer mutierten Form des Rezeptors, zeigt.

[0076] [Fig. 15](#) ist ein Balkendiagramm, das einen Vergleich der IP3-Produktion zwischen dem endogenen menschlichen 5HT_{2C}-Rezeptor und AP-1, einer mutierten Form des Rezeptors, zeigt.

[0077] Die [Fig. 16A](#), [Fig. 16B](#) und [Fig. 16C](#) zeigen eine Graustufenreproduktion von repräsentativen Autoradiogrammen, welche die Verdrängung von ¹²⁵I-LSD aus Gehirnschnitten durch Spiperon und eine durch die Erfinder identifizierte frühe Leitverbindung, die hierin als S-1610 bezeichnet wird und den folgenden Namen hat: [3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]carbaminsäure-4-methoxyphenylester, aufzeigen.

[0078] [Fig. 17](#) zeigt das allgemein Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen der vorliegenden Erfindung. [Fig. 17](#) zeigt ein allgemeines Kupplungsverfahren zwischen einer Pyrazolboronsäure und einem Aryl triflat, wobei natürlich andere ähnliche Kupplungsverfahren verwendet werden können, wenn das Triflat ein Halogenid, wie z.B. I, Br oder Cl, ist.

[0079] [Fig. 18](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen der vorliegenden Erfindung.

[0080] [Fig. 19](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen, die zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung von Nutzen sind.

[0081] [Fig. 20](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen, die zur Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung von Nutzen sind.

[0082] [Fig. 21](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. [Fig. 21](#) zeigt ein allgemeines Kupplungsverfahren zwischen einem Phenylamin, wie es in den vorhergehenden Figuren beschrieben ist, und einem Isocyanat oder Thioisocyanat, um Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe zu erhalten.

[0083] [Fig. 22](#) zeigt die Wirkung von Verbindung 1 auf DOI-induzierte Hypolokomotion bei Ratten.

[0084] [Fig. 23](#) zeigt die Wirkung von Verbindung 26 auf DOI-induzierte Hypolokomotion bei Ratten.

[0085] [Fig. 24](#) zeigt den Versuchsaufbau für 5HT2A-Belegungsuntersuchungen an Affen.

[0086] [Fig. 25](#) zeigt Bilder von PET-Scans an Affenhirnen 8 und 24 Stunden nach einer Behandlung mit Verbindung 1 im Vergleich zu einem Basis-PET-Scan (Transaxialansicht).

[0087] [Fig. 26](#) zeigt Bilder von PET-Scans an Affenhirnen 8 und 24 Stunden nach einer Behandlung mit Verbindung 1 im Vergleich zu Basis-PET-Scans (Sagittalansicht).

[0088] [Fig. 27](#) ist eine Datentabelle für die prozentuelle Belegung von 5HT2A-Rezeptoren durch Verbindung 1 in Affen.

[0089] [Fig. 28](#) zeigt die Wirkung von Verbindung 1 und Verbindung 26 auf Schlaf und Wachheit, gemessen durch die Delta-Power, in Affen im Vergleich zu Zolpidem.

[0090] [Fig. 29](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen der vorliegenden Erfindung. [Fig. 29](#) zeigt ein allgemeines Kupplungsverfahren zwischen einer Pyrazolboronsäure und einem Aryl triflat, wobei natürlich andere auf dem Gebiet der Erfindung bekannte Kupplungsverfahren verwendet und anstelle des Triflates ein Halogenid, wie z.B. I, Br oder Cl, eingesetzt werden kann.

[0091] [Fig. 30](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen der vorliegenden Erfindung. [Fig. 30](#) zeigt die Bildung von Pyrazolen aus verschiedenen substituierten Chromen-4-onen. Außerdem sind Alkylierungs- und „Mitsunobu“-ähnliche Beispiele zur Modifikation des Phenols und veranschaulichende Reduktionen von Nitro zu Amin dargestellt.

[0092] [Fig. 31](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen, die bei der Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung von Nutzen sind. [Fig. 21](#) zeigt Alkylierungs- und „Mitsunobu“-ähnliche Beispiele zur Modifikation des Phenols. Natürlich können in diesen Reaktionen verschiedene Halogenalkyle und Alkohole verwendet werden. Einige veranschaulichende Alkohole sind 2-Dimethylaminoethanol und 3-Dimethylaminopropanol.

[0093] [Fig. 32](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Zwischenverbindungen, die bei der Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung von Nutzen sind. [Fig. 32](#) zeigt allgemeine Verfahren zur Einführung verschiedener Halogene in Verbindungen der Erfindung. Natürlich können diese Halogenierungsreaktionen auch später in der Synthese durchgeführt werden, beispielsweise als letzte Stufe.

[0094] [Fig. 33](#) zeigt das allgemeine Syntheseschema für die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. [Fig. 33](#) zeigt ein allgemeines Kupplungsverfahren zwischen einem Phenylamin, wie es in den obigen Figuren beschrieben ist, und Isocyanaten oder Thioisocyanaten, um Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe zu erhalten. [Fig. 33](#) zeigt außerdem das allgemeine Verfahren zur Einführung von R₇ und R₈ in Verbindungen der Erfindung.

[0095] [Fig. 34](#) zeigt ein alternatives allgemeines Syntheseschema für die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

DEFINITIONEN

[0096] In der wissenschaftlichen Literatur zum Thema Rezeptoren haben sich einige Begriffe durchgesetzt, um Liganden mit verschiedenen Auswirkungen auf Rezeptoren zu bezeichnen. Zur Klarheit und zum besseren Verständnis werden die folgenden Definitionen im gesamten Dokument dieses Patents verwendet.

[0097] AGONISTEN sind Gruppierungen, die mit dem Rezeptor, wie z.B. dem 5-HT_{2A}-Rezeptor, wechselwirken und ihn aktivieren sowie eine physiologische oder pharmakologische Reaktion initiieren, die charakteristisch für diesen Rezeptor ist. Wenn beispielsweise Gruppierungen die intrazelluläre Reaktion bei der Bindung an den Rezeptor aktivieren oder die GTP-Bindung an Membranen fördern.

[0098] Als ABKÜRZUNGEN FÜR AMINOSÄUREN werden die in Tabelle 1 angeführten verwendet:

TABELLE 1

ALANIN	ALA	A
ARGININ	ARG	R
ASPARAGIN	ASN	N
ASPARAGINSÄURE	ASP	D
CYSTEIN	CYS	C
GLUTAMINSÄURE	GLU	E
GLUTAMIN	GLN	Q
GLYCIN	GLY	G
HISTIDIN	HIS	H
ISOLEUCIN	ILE	I
LEUCIN	LEU	L
LYSIN	LYS	L
METHIONIN	MET	M
PHENYLALANIN	PHE	F
PROLIN	PRO	P
SERIN	SER	S
THREONIN	THR	T
TRYPTOPHAN	TRP	W
TYROSIN	TYR	Y
VALIN	VAL	V

[0099] Der Begriff ANTAGONISTEN bezieht sich auf Gruppierungen, die kompetitiv an derselben Stelle wie Agonisten an den Rezeptor binden (z.B. der endogene Ligand), die jedoch die intrazelluläre Reaktion, die durch die aktive Form des Rezeptors initiiert wird, nicht aktivieren und dadurch die intrazellulären Antworten durch Agonisten oder partielle Agonisten hemmen können. Antagonisten vermindern die intrazelluläre Basisreaktion in Abwesenheit eines Agonisten oder partiellen Agonisten nicht.

CHEMISCHE GRUPPEN, GRUPPIERUNGEN ODER RESTE:

[0100] Der Begriff „C₁₋₆-Acyl“ bezeichnet einen C₁₋₆-Alkylrest, der an ein Carbonyl gebunden ist, worin Alkyl wie hierin definiert ist; Beispiele umfassen Acetyl, Propionyl, n-Butanoyl, Isobutanoyl, sec-Butanoyl, t-Butanoyl (d.h. Pivaloyl) und Pentanoyl.

[0101] Der Begriff „C₁₋₆-Acyloxy“ bezeichnet einen Acylrest, der an ein Sauerstoffatom gebunden ist, worin Acyl wie hierin definiert ist; Beispiele umfassen Acetoxy, Propionyloxy, Butanoyloxy, Isobutanoyloxy, sec-Butanoyloxy und t-Butanoyloxy.

[0102] Der Begriff „C₁₋₆-Alkenyl“ bezeichnet einen Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, worin zumindest eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung vorhanden ist, wobei einige Ausführungsformen 2 bis 4 Kohlenstoffatome, einige Ausführungsformen 2 bis 3 Kohlenstoffatome und einige Ausführungsformen 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Sowohl E- als auch Z-Isomere sind im Begriff „Alkenyl“ enthalten. Außerdem umfasst der Begriff „Alkenyl“ Di- und Trialkenyle. Wenn also mehr als eine Doppelbindung vorhanden ist, dann können die Bindungen alle E oder Z oder ein Gemisch aus E und Z sein. Beispiele für Alkenyl umfassen Vinyl, Allyl, 2-Butenyl,

3-Butenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl und 2,4-Hexadienyl.

[0103] Der Begriff „C₁₋₆-Alkoxy“ bezeichnet hierin einen Alkylrest, wie er hierin definiert ist, der direkt an ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, t-Butoxy, Isobutoxy und sec-Butoxy.

[0104] Der Begriff „C₁₋₄-Alkyl“ bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei einige Ausführungsformen 1 bis 6, Kohlenstoffatome, einige Ausführungsformen 1 bis 4 Kohlenstoffatome, einige Ausführungsformen 1 bis 3 Kohlenstoffatome und einige Ausführungsformen 1 oder 2 Kohlenstoffatome umfassen. Beispiele für Alkyl umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Isopentyl, t-Pentyl, Neopentyl, 1-Methylbutyl [d.h. -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-Methylbutyl [d.h. -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃] und n-Hexyl.

[0105] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylcarboxamido“ oder „C₁₋₆-Alkylcarboxamid“ bezeichnet eine einzelne C₁₋₆-Alkylgruppe, die an den Stickstoff einer Amidogruppe gebunden ist, worin Alkyl wie hierin definiert ist. Das C₁₋₆-Alkylcarboxamido kann durch die folgenden Formeln dargestellt sein:



[0106] Beispiele umfassen N-Methylcarboxamid, N-Ethylcarboxamid, N-n-Propylcarboxamid, N-Isopropylcarboxamid, N-n-Butylcarboxamid, N-sec-Butylcarboxamid, N-Isobutylcarboxamid und N-t-Butylcarboxamid.

[0107] Der Begriff „C₁₋₃-Alkylen“ bezieht sich auf eine zweiwertige unverzweigte C₁₋₃-Kohlenstoffgruppe. In einigen Ausführungsformen bezieht sich C₁₋₃-Alkylen auf beispielsweise -CH₂-, -CH₂CH₂- und -CH₂CH₂CH₂- . In einigen Ausführungsformen bezieht sich C₁₋₃-Alkylen auf -CH-, -CHCH₂- und -CHCH₂CH₂- , wobei sich diese Beispiele im Allgemeinen auf das variable oder beanspruchte Element „Q“ bezieht.

[0108] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylimino“ bezeichnet einen C₁₋₆-Alkylrest, der direkt an den Kohlenstoff der Gruppe -C(=NH)- gebunden ist, worin Alkyl wie hierin definiert ist; Beispiele umfassen 1-Iminoethyl [d.h. -C(=NH)CH(CH₃)₂], 1-Iminopropyl [d.h. -C(=NH)CH₂CH₃] und 1-Imino-2-methylpropyl [d.h. -C(NH)CH(CH₃)₂].

[0109] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylsulfinyl“ bezeichnet einen C₁₋₆-Alkylrest, der an einen Sulfoxidrest der Formel -S(O)- gebunden ist, worin der Alkylrest wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n-Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl, n-Butylsulfinyl, sec-Butylsulfinyl, Isobutylsulfinyl und t-Butylsulfinyl.

[0110] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylsulfonamid“ bezieht sich auf die Gruppen



worin C₁₋₆-Alkyl wie hierin definiert ist.

[0111] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylsulfonyl“ bezeichnet einen C₁₋₆-Alkylrest, der an einen Sulfonrest der Formel -S(O)₂ gebunden ist, worin der Alkylrest wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, n-Butylsulfonyl, sec-Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl und t-Butylsulfonyl.

[0112] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylthio“ bezeichnet einen C₁₋₆-Alkylrest, der an ein Sulfid der Formel -S- gebunden ist, worin der Alkylrest wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Methylsulfanyl (d.h. CH₃S-), Ethylsulfanyl, n-Propylsulfanyl, Isopropylsulfanyl, n-Butylsulfanyl, sec-Butylsulfanyl, Isobutylsulfanyl und t-Butylsulfanyl.

[0113] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylthiocarboxamid“ bezeichnet ein Thioamid der folgenden Formeln:



worin C₁₋₄-Alkyl wie hierin definiert ist.

[0114] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylthioureyl“ bezeichnet die Gruppe der Formel -NC(S)N-, worin einer oder beide der Stickstoffe mit der gleichen oder unterschiedlichen C₁₋₆-Alkylgruppen substituiert sind und Alkyl wie hierin definiert ist. Beispiele für Alkylthioureyl umfassen CH₃NHC(S)NH-, NH₂C(S)NCH₃-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(S)NH- und CH₃CH₂NHC(S)NCH₃-.

[0115] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylureyl“ bezeichnet die Gruppe der Formel -NC(O)N-, worin einer oder beide der Stickstoffe mit der gleichen oder unterschiedlichen C₁₋₆-Alkylgruppen substituiert sind, worin Alkyl wie hierin definiert ist. Beispiele für Alkylureyl umfassen CH₃NHC(O)NH-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂NC(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH- und CH₃CH₂NHC(O)NCH₃-.

[0116] Der Begriff „C₂₋₆-Alkinyl“ bezeichnet einen Rest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und zumindest einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, wobei einige Ausführungsformen 2 bis 4 Kohlenstoffatome, einige Ausführungsformen 2 bis 3 Kohlenstoffatome und einige Ausführungsformen 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispiele für Alkinyl umfassen Ethynyl, 1-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl und 5-Hexinyl. Der Begriff „Alkinyl“ umfasst auch Di- und Triine.

[0117] Der Begriff „Amino“ bezeichnet die Gruppe -NH₂.

[0118] Der Begriff „C₁₋₆-Alkylamino“ bezeichnet einen Alkylrest, der an einen Aminorest gebunden ist, worin der Alkylrest wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, sec-Butylamino, Isobutylamino und t-Butylamino. Einige Ausführungsformen sind „C₁₋₂-Alkylamino“.

[0119] Der Begriff „Aryl“ bezeichnet den Rest eines aromatischen Rings mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

[0120] Der Begriff „Arylalkyl“ bezeichnet ein C₁-C₄-Alkylen, wie z.B. -CH₂-, -CH₂CH₂-, das mit einer Arylgruppe weiterversubstituiert ist. Beispiele für ein „Arylalkyl“ umfassen Benzyl und Phenethyl.

[0121] Der Begriff „Arylcarboxamido“ bezeichnet eine einzelne Arylgruppe, die an den Stickstoff einer Amido-gruppe gebunden ist, worin Aryl wie hierin definiert ist. Ein Beispiel ist N-Phenylcarboxamid.

[0122] Der Begriff „Arylureyl“ bezeichnet die Gruppe -NC(O)N-, worin einer der Stickstoffe mit Aryl substituiert ist.

[0123] Der Begriff „Benzyl“ bezeichnet die Gruppe -CH₂C₆H₅.

[0124] Der Begriff „Carbo-C₁₋₆-alkoxy“ bezieht sich auf einen C₁₋₆-Alkylester einer Carbonsäure, worin die Alkylgruppe wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Carbomethoxy, Carboethoxy, Carbopropoxy, Carboisopropoxy, Carbobutoxy, Carbo-sec-butoxy, Carboisobutoxy, Carbo-t-butoxy, Carbo-n-pentoxy, Carboisopentoxy, Carbo-t-pentoxy, Carboneopentoxy und Carbo-n-hexyloxy.

[0125] Der Begriff „Caboxamid“ oder „Cabonsäureamid“ bezieht sich auf die Gruppe -CONH₂.

[0126] Der Begriff „Carboxy“ oder „Carboxyl“ bezeichnet die Gruppe -CO₂H; diese wird auch aus Carbonsäuregruppe bezeichnet.

[0127] Der Begriff „Cyano“ bezeichnet die Gruppe -CN.

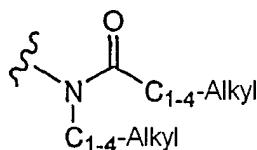
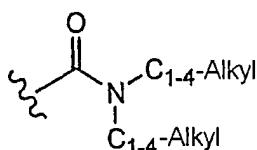
[0128] Der Begriff „C₄₋₇-Cycloalkenyl“ bezeichnet den Rest eines nichtaromatischen Rings mit 4 bis 7 Ring-kohlenstoffen und zumindest einer Doppelbindung; einige Ausführungsformen enthalten 4 bis 6 Kohlenstoffatome; einige Ausführungsformen enthalten 4 bis 5 Kohlenstoffatome; einige Ausführungsformen enthalten 4 Kohlenstoffatome. Beispiele umfassen Cyclobutetyl, Cyclopentenyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl.

[0129] Der Begriff „C₃₋₇-Cycloalkyl“ bezeichnet den Rest eines gesättigten Rings mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen; einige Ausführungsformen enthalten 3 bis 6 Kohlenstoffatome; einige Ausführungsformen enthalten 3 bis 5 Kohlenstoffatome; einige Ausführungsformen enthalten 5 bis 7 Kohlenstoffatome; einige Ausführungsformen

enthalten 3 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclophenyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

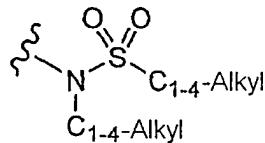
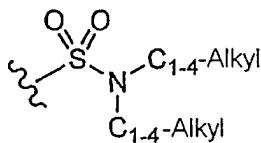
[0130] Der Begriff „C₂₋₈-Dialkylamino“ bezeichnet Amino, das mit zwei gleichen oder unterschiedlichen C₁₋₄-Alkylresten substituiert ist, worin Alkylreste wie hierin definiert sind. Beispiele umfassen Diethylamino, Methylthiethylamino, Diethylamino, Methylpropylamino, Methylisopropylamino, Ethylpropylamino, Ethylisopropylamino, Dipropylamino und Propylisopropylamino. Einige Ausführungsformen sind „C₂₋₄-Dialkylamino“.

[0131] Der Begriff „C₂₋₈-Dialkylcarboxamido“ oder „C₂₋₈-Dialkylcarboxamid.“ bezeichnet zwei Alkylreste, die gleich oder unterschiedlich sind und an eine Amidogruppe gebunden sind, worin Alkyl wie hierin definiert ist. Ein C₂₋₈-Dialkylcarboxamido kann durch die folgenden Gruppen dargestellt sein:



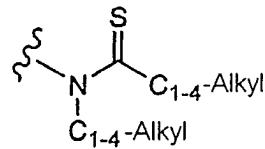
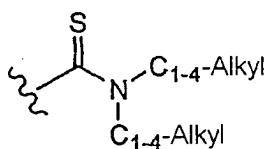
worin C₁₋₄ wie hierin definiert ist. Beispiele für ein Dialkylcarboxamid umfassen N,N-Dimethylcarboxamid, N-Methyl-N-ethylcarboxamid, N,N-Diethylcarboxamid und N-Methyl-N-isopropylcarboxamid.

[0132] Der Begriff „C₂₋₈-Dialkylsulfonamid“ bezieht sich auf eine der folgenden Gruppen:



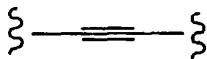
worin C₁₋₄ wie hierin definiert und beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl ist.

[0133] Der Begriff „C₂₋₈-Dialkylthiocarboxamido“ oder „C₂₋₈-Dialkylthiocarboxamid“ bezeichnet zwei Alkylreste, die gleich oder unterschiedlich sind und an eine Thioamidogruppe gebunden sind, worin Alkyl wie hierin definiert ist. Ein C₂₋₈-Dialkylthiocarboxamido oder C₂₋₈-Dialkylthiocarboxamid kann durch die folgenden Gruppen dargestellt sein:



[0134] Beispiele für ein Dialkylcarboxamid umfassen N,N-Dimethylthiocarboxamid und N-Methyl-N-ethylthiocarboxamid.

[0135] Der Begriff „Ethinyl“ bezieht sich auf die nachstehend dargestellte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung:



[0136] Der Begriff „Formyl“ bezieht sich auf die Gruppe -CHO.

[0137] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkoxy“ bezeichnet ein Halogenalkyl, wie es hierin definiert ist, das direkt an ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispiele umfassen Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy und Pentafluorethoxy.

[0138] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkyl“ bezeichnet eine C₁₋₆-Alkylgruppe, wie sie hierin definiert ist, worin das Alkyl mit einem Halogen bis zu vollständig substituiert ist, und ein vollständig substituiertes C₁₋₆-Halogenalkyl durch die Formel C_nL_{2n+1} dargestellt sein kann, worin L ein Halogen ist und „n“ = 1, 2, 3 oder 4 ist; wenn mehr als ein Halogen vorhanden ist, dann können diese gleich oder unterschiedlich sein und aus der aus F, Cl, Br und I bestehenden Gruppe ausgewählt, vorzugsweise F, sein. Beispiele für C₁₋₄-Halogenalkylgruppen umfassen Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluomethyl, 2,2,2-Trifluormethyl und Pentafluorethyl.

[0139] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkylcarboxamid“ bezeichnet eine Alkylcarboxamidogruppe, wie sie hierin definiert ist, worin das Alkyl mit einem Halogen bis voll substituiert ist, mit der Formel C_nL_{2n+1}, worin L ein Halogen ist und „n“ = 1, 2, 3 oder 4 ist. Wenn mehr als ein Halogen vorhanden ist, können diese gleich oder unterschiedlich sein und aus der aus F, Cl, Br und I bestehenden Gruppe ausgewählt, vorzugsweise F, sein.

[0140] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl“ bezeichnet einen Halogenalkylrest, der an eine Sulfoxidgruppe der Formel -S(O)- gebunden ist, worin der Halogenalkylrest wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Trifluormethylsulfinyl, 2,2,2-Trifluorethylsulfinyl und 2,2-Difluorethylsulfinyl.

[0141] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl“ bezeichnet einen Halogenalkylrest, der an eine Sulfongruppe der Formel -S(O)₂- gebunden ist, worin Halogenalkyl wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Trifluormethylsulfonyl, 2,2,2-Trifluorethylsulfonyl und 2,2-Difluorethylsulfonyl.

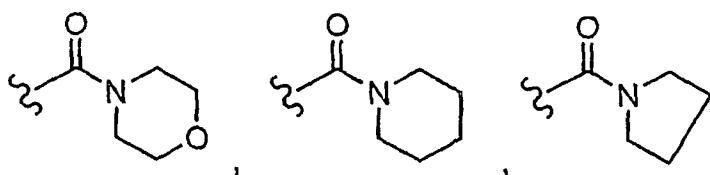
[0142] Der Begriff „C₁₋₆-Halogenalkylthio“ bezeichnet einen Halogenalkylrest, der direkt an Schwefel gebunden ist, worin Halogenalkyl wie hierin definiert ist. Beispiele umfassen Trifluormethylthio (d.h. CF₃S-, auch als Trifluormethylsulfanyl bezeichnet), 1,1-Difluorethylthio und 2,2,2-Trifluorethylthio.

[0143] Der Begriff „Halogen“ bezeichnet eine Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodgruppe.

[0144] Der Begriff „Heteroaryl“ bezeichnet ein aromatisches Ringsystem, das aus einem einzelnen Ring, zwei kondensierten Ringen oder drei kondensierten Ringen bestehen kann, worin zumindest ein Ringkohlenstoff durch ein Heteroatom ersetzt ist, das aus der aus O, S und N bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin N gegebenenfalls mit H, C₁₋₄-Acyl oder C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann. Beispiele für Heteroarylgruppen umfassen Pyridyl, Benzofuranyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolin, Benzoxazol, Benzothiazol, 1H-Benzimidazol, Isochinolin, Chinazolin und Chinoxalin. In einigen Ausführungsformen ist das Heteroarylatom O, S, NH, wobei Beispiele Pyrrol und Indol umfassen. Weitere Beispiele umfassen jene in Tabelle 2 und Tabelle 3.

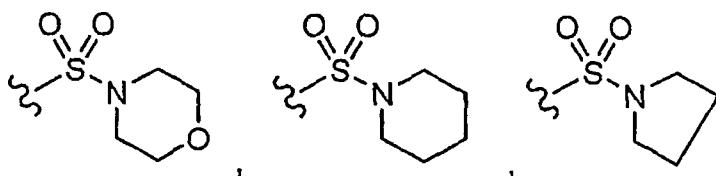
[0145] Der Begriff „heterozyklisch“ bezeichnet einen nichtaromatischen Kohlenstoffring (d.h. C₃₋₇-Cycloalkyl oder C₄₋₇-Cycloalkenyl, wie sie hierin definiert sind), worin ein, zwei oder drei dieser Ringkohlenstoffe durch ein Heteroatom ersetzt sind, das aus der aus O, S, N bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin N gegebenenfalls mit H, C₁₋₄-Acyl oder C₁₋₄-Alkyl substituiert sein kann, und Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls mit Oxo oder Thioxo substituiert sind, sodass sie eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe bilden. Die heterozyklische Gruppe ist ein 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring. Beispiele für eine heterozyklische Gruppe umfassen Aziridin-1-yl, Aziridin-2-yl, Azetidin-1-yl, Azetidin-2-yl, Azetidin-3-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, Morphin-4-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-4-yl, Pyrroldin-1-yl, Pyrroldin-3-yl und [1,3]-Dioxolan-2-yl.

[0146] Der Begriff „heterozyklisches Carboxamido“ bezeichnet eine heterozyklische Gruppe, wie sie hierin definiert ist, mit einem Ringstickstoff, worin der Ringstickstoff direkt an das Carbonyl gebunden ist und ein Amid bildet. Beispiele umfassen:



[0147] Der Begriff „heterozyklisches Sulfonyl“ bezeichnet eine heterozyklische Sulfonylgruppe, wie sie hierin definiert ist, mit einem Ringstickstoff, worin der Ringstickstoff direkt an eine -SO₂-Gruppe gebunden ist und ein Sulfonamid bildet.

[0148] Beispiele umfassen:

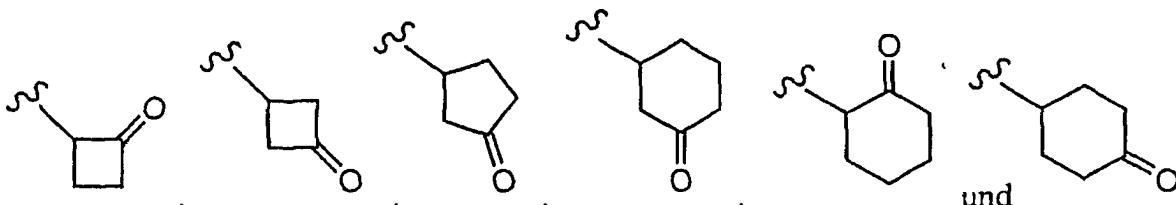


[0149] Der Begriff „Hydroxyl“ bezeichnet die Gruppe -OH.

[0150] Der Begriff „Hydroxylamino“ bezeichnet die Gruppe -NHOH.

[0151] Der Begriff „Nitro“ bezeichnet die Gruppe -NO₂.

[0152] Der Begriff „C₄₋₇-Oxocycloalkyl“ bezeichnet ein C₄₋₇-Cycloalkyl, wie es hierin definiert ist, worin einer der Ringkohlenstoffe durch ein Carbonyl ersetzt ist. Beispiele für C₄₋₇-Oxocycloalkyl umfassen 2-Oxocyclobutyl, 3-Oxocyclobutyl, 3-Oxocyclopentyl und 4-Oxocyclohexyl und sind durch die folgenden Strukturen dargestellt:



[0153] Der Begriff „Perfluoralkyl“ bezeichnet die Gruppe der Formel -C_nF_{2n+1}; anders gesagt ist ein Perfluoralkyl ein Alkyl, wie es hierin definiert ist, worin das Alkyl vollständig mit Fluoratomen substituiert ist und somit als Untergruppe von Halogenalkylen betrachtet wird. Beispiele für Perfluoralkyle umfassen CF₃, CF₂CF₃, CF₂CF₂CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₂CF₂CF₃, CF₂CF(CF₃)₂ und CF(CF₃)CF₂CF₃.

[0154] Der Begriff „Phenoxy“ bezeichnet die Gruppe C₆H₅O-.

[0155] Der Begriff „Phenyl“ bezeichnet die Gruppe C₆H₅-.

[0156] Der Begriff „Sulfonsäure“ bezeichnet die Gruppe -SO₃H.

[0157] Der Begriff „Thiol“ bezeichnet die Gruppe -SH.

[0158] CODON steht für eine Gruppe von drei Nucleotiden (oder Äquivalenten von Nucleotiden), die im Allgemeinen ein Nucleosid [Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U) und Thymidin (T)] umfassen, das an eine Phosphatgruppe gebunden ist und bei einer Translation für eine Aminosäure kodiert.

[0159] ZUSAMMENSETZUNG steht für ein Material, das zumindest zwei Verbindungen oder zwei Komponenten umfasst; eine pharmazeutische Zusammensetzung kann, muss jedoch nicht, eine Zusammensetzung sein, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0160] Die WIRKSAMKEIT EINER VERBINDUNG steht für eine Messung der Fähigkeit einer Verbindung, Rezeptorfunktionalität, im Gegensatz zur Rezeptorbundingsaffinität, zu hemmen oder zu stimulieren.

[0161] Ein KONSTITUTIV AKTIVIERTER REZEPTOR ist ein Rezeptor, der einer konstitutiven Rezeptoraktivierung unterzogen wurde.

[0162] KONSTITUTIVE REZEPTORAKTIVIERUNG bedeutet Stabilisierung eines Rezeptors im aktiven Zustand auf andere Weise als durch Bindung des Rezeptors mit seinem endogenen Liganden oder einem chemischen Äquivalent davon.

[0163] KONTAKT oder KONTAKTIEREN bedeutet, dass die angegebenen Gruppierungen zusammengebracht werden, entweder in einem In-vitro-System oder in einem In-vivo-System. Somit umfasst das „Kontaktieren“ eines 5-HT_{2A}-Rezeptors mit einer Verbindung der Erfindung die Verabreichung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an ein Individuum, vorzugsweise einen Menschen, der einen 5-HT_{2A}-Rezeptor besitzt sowie beispielsweise die Einführung einer Verbindung der Erfindung in eine Probe, die ein zelluläres oder stärker gereinigtes Präparat mit einem 5-HT_{2A}-Rezeptor enthält.

[0164] ENDOGEN bedeutet, dass ein Material auf natürliche Weise von einem Säugetier produziert wird. ENDOGEN in Bezug auf den Begriff „Rezeptor“ kann beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, bedeuten, dass er auf natürliche Weise von einem Säugetier (beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, einem Menschen) oder einem Virus produziert wird.

[0165] Der Begriff NICHTENDOGEN hingegen bedeutet in diesem Zusammenhang, dass etwas nicht auf natürliche Weise von einem Säugetier (beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, einem Menschen) oder einem Virus produziert wird. Das ist beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, ein Rezeptor, der in seiner endogenen Form nicht konstitutiv aktiv ist, durch eine Manipulation aber konstitutiv aktiv wird und hierin insbesondere als „nicht endogener, konstitutiv aktiver Rezeptor“ bezeichnet wird. Beide Begriffe können verwendet werden, um sowohl „In-vivo-“ als auch „In-vitro-Systeme“ zu beschreiben. In einem Screening-Ansatz kann sich der endogene oder nichtendogene Rezeptor beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, auf ein In-vitro-Screening-System beziehen. Ein weiteres nicht einschränkendes Beispiel ist das Screenen einer Kandidatenverbindung mithilfe eines In-vivo-Systems, wenn das Genom eines Säugetiers so manipuliert wurde, dass es einen nichtendogenen, konstitutiv aktvierten Rezeptor umfasst.

[0166] EINE PROPHYLAXE ODER BEHANDLUNG BENÖTIGEN bezieht sich hierin auf die Beurteilung durch eine fachkundige Person (z.B. Arzt, Krankenschwester, Krankenpfleger usw. im Falle von Menschen; Tierarzt im Falle von Tieren, einschließlich Säugetieren), dass eine Person oder ein Tier eine Prophylaxe oder Behandlung braucht oder von ihr profitiert. Diese Beurteilung basiert auf verschiedenen Faktoren, die zum Fachwissen der fachkundigen Person gehört, und umfasst das Wissen, dass die Person oder das Tier krank ist oder eine Krankheit, ein Leiden oder eine Störung bekommen wird, die durch die Verbindungen der Erfindung behandelt werden können. Im Allgemeinen bezieht sich „eine Prophylaxe benötigen“ auf die Beurteilung einer fachkundigen Person, dass das Individuum krank werden wird. In diesem Zusammenhang werden die Verbindungen der Erfindung zum Schutz oder zur Vorbeugung eingesetzt. „Eine Behandlung benötigen“ bezieht sich jedoch auf die Beurteilung durch eine fachkundige Person, dass das Individuum bereits krank ist, weshalb die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Linderung, Hemmung oder Besserung der Krankheit, des Leidens oder der Störung eingesetzt werden.

[0167] INDIVIDUUM bezieht sich hierin auf ein beliebiges Tier, einschließlich Säugetieren, vorzugsweise Mäuse, Ratten, andere Nager, Kaninchen, Hunde, Katzen, Schweine, Rinder, Schafe, Pferde oder Primaten, insbesondere Menschen.

[0168] HEMMEN in Bezug auf den Begriff „Reaktion“ bedeutet, dass eine Reaktion in Gegenwart einer Verbindung im Vergleich zur Abwesenheit der Verbindung verringert oder verhindert wird.

[0169] INVERSE AGONISTEN sind Gruppierungen, welche die endogene Form des Rezeptors oder die konstitutiv aktivierte Form des Rezeptors binden und die durch die aktive Form des Rezeptors initiierte intrazelluläre Basisreaktion unter den normalen Basiswert der Aktivität, der in Abwesenheit von Agonisten oder partiellen Agonisten zu beobachten ist, senken oder die GTP-Bindung an Membranen verringern. Vorzugsweise wird die intrazelluläre Basisreaktion in Gegenwart des inversen Agonisten im Vergleich zur Basisreaktion in Abwesenheit des inversen Agonisten um zumindest 30%, noch bevorzugter zumindest 50%, insbesondere zumindest 75%, gehemmt.

[0170] LIGAND steht für ein endogenes, natürlich vorkommendes Molekül, das für einen endogenen, natürlich vorkommenden Rezeptor spezifisch ist.

[0171] Der Begriff MODULIEREN bezieht sich hierin auf eine Steigerung oder Verringerung der Menge, Qualität, Reaktion oder Wirkung einer/s bestimmten Aktivität, Funktion oder Moleküls.

[0172] PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG bezieht sich auf eine Zusammensetzung, die zumindest einen Wirkstoff umfasst, einschließlich Salzen, Solvaten und Hydraten von Verbindungen der Formel (I); wodurch die Zusammensetzung für die Erforschung eines spezifizierten, wirksamen Ergebnisses in einem Säugetier (beispielsweise, nicht jedoch ausschließlich, einem Menschen) geeignet ist. Verfahren zur Bestimmung, ob ein Wirkstoff das auf den Bedürfnissen der fachkundigen Person basierende gewünschte Ergebnis liefert, sind Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannt.

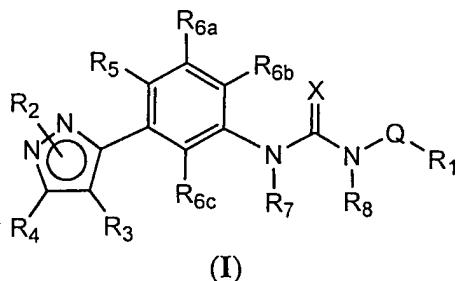
[0173] THERAPEUTISCH WIRKSAME MENGE bezieht sich hierin auf die Menge einer aktiven Verbindung oder eines pharmazeutischen Wirkstoffs, welche die biologische oder medizinische Reaktion in einem Gewebe, System, Tier, Individuum oder Menschen auslöst, die von einem Forscher, Veterinär, Arzt oder anderem Mediziner gewünscht wird und Folgende umfassen:

- (1) Verhinderung der Krankheit, z.B. Verhinderung einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung in einem Individuum, das für die Krankheit, das Leiden oder die Störung anfällig ist, jedoch noch keine Pathologie oder Symptomatologie der Krankheit erfährt oder aufweist;
- (2) Hemmung der Krankheit, z.B. Hemmung einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung in einem

Individuum, das die Pathologie oder Symptomatologie der Krankheit, des Leidens oder der Störung erfährt oder aufweist (d.h. die Weiterentwicklung der Pathologie und/oder Symptomatologie wird gestoppt), und (3) Linderung der Krankheit, z.B. Linderung einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung in einem Individuum, das die Pathologie oder Symptomatologie der Krankheit, des Leidens oder der Störung erfährt oder aufweist (d.h. die Pathologie oder Symptomatologie wird umgekehrt).

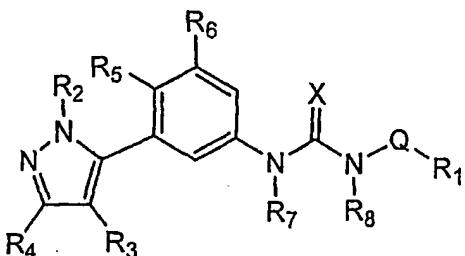
VERBINDUNGEN DER ERFINDUNG:

[0174] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft bestimmte Diaryl- und Arylheteroarylharnstoffderivate der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Hydrat oder Solvat davon; worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_{6a}, R_{6b}, R_{6c}, R₇, R₈, X und Q wie hierin vorstehend und nachstehend definiert sind.

[0175] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen bestimmte Diaryl- und Arylheteroaryl-harnstoffderivate der folgenden Formel



worin:

- i) R₁ Aryl oder Heteroaryl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Heterozyklen, Hydroxyl, Thiol, Nitro, Phenoxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F, -Cl oder -Br substituiert sind; und worin das C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, C₂₋₈-Dialkylamino, der Heterozyklus und das Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
- ii) R₂ aus der aus -H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl und C₃₋₇-Cycloalkyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
- iii) R₃ aus der aus -H, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, Heteroaryl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist; und worin jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonamid-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₈-Alkyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₄-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonamid,

C_{1-4} -Alkylsulfinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylureyl, Amino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Dialkylcarboxamid, Halogen, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-4} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

iv) R_4 aus der aus -H, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

v) R_5 aus der aus C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin die C_{1-6} -Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-8} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-4} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonamid, C_{1-4} -Alkylsulfinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylthio, C_{1-4} -Alkylureyl, Amino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Dialkylcarboxamid, Halogen, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-4} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin das Phenyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiert ist;

vi) R_6 aus der aus -H, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

vii) R_7 und R_8 unabhängig voneinander -H oder C_{1-8} -Alkyl sind;

viii) X O oder S ist; und

ix) Q C_{1-3} -Alkylen ist, das gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die aus der aus C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Cyano, C_{1-3} -Halogenalkyl, Halogen und Oxo bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0176] Bestimmte Merkmale der Erfindung, die zum besseren Verständnis im Zusammenhang mit separaten Ausführungsformen beschrieben sind, können auch kombiniert in einer einzelnen Ausführungsform bereitgestellt werden. Umgekehrt können auch verschiedene Merkmale der Erfindung, die, um die Beschreibung kurz zu halten, in einer einzelnen Ausführungsform beschrieben sind, separat oder in beliebigen Subkombinationen bereitgestellt werden.

[0177] „Substituiert“ bedeutet hierin, dass zumindest ein Wasserstoffatom der chemischen Gruppe durch einen Nicht-Wasserstoff-Substituenten oder eine solche Gruppe substituiert ist, wobei der Nicht-Wasserstoff-Substituent oder die Gruppe einwertig oder zweiwertig sein kann. Wenn der Substituent oder die Gruppe zweiwertig ist, dann versteht es sich, dass diese Gruppe mit einem anderen Substituenten oder einer anderen Gruppe weiterversubstituiert ist. Wenn eine chemische Gruppe hierin „substituiert“ ist, kann sie Substitutionen bis zur vollen Wertigkeit aufweisen; eine Methylgruppe kann beispielsweise mit 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert sein, eine Methylengruppe kann mit 1 oder 2 Substituenten substituiert sein, eine Phenylgruppe kann mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten substituiert sein, eine Naphthylgruppe kann mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Substituenten substituiert sein. „Mit einem oder mehreren Substituenten substituiert“ bezieht sich gleichermaßen auf die Substitution einer Gruppe mit einem Substituenten bis hin zur Gesamtanzahl an Substituenten, die physikalisch für die Gruppe zulässig sind. Wenn eine Gruppe mit mehr als einer Gruppe substituiert ist, können diese außerdem identisch oder unterschiedlich sein.

[0178] Verbindungen der Erfindung können auch tautomere Formen, wie z.B. Keto-Enol-Tautomere, umfassen. Tautomere Formen können im Gleichgewicht vorliegen oder durch geeignete Substitution in einer Form sterisch blockiert sein. Es versteht sich, dass die verschiedenen tautomeren Formen zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung zählen.

[0179] Verbindungen der Erfindung können auch alle Isotope von Atomen umfassen, die in den Zwischenprodukten und/oder Endverbindungen vorkommen. Isotope umfassen jene Atome mit gleicher Ordnungszahl aber

unterschiedlichen Massenzahlen. Isotope von Wasserstoff umfassen beispielsweise Deuterium und Tritium.

[0180] Es versteht sich, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen kann und somit als Enantiomere und/oder Diastereomere vorliegen können. Die Erfindung umfasst alle solchen Enantiomere, Diastereomere und Gemische davon, einschließlich Racematen. Demgemäß betreffen einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, die R-Enantiomere sind. Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen außerdem Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, die S-Enantiomere sind. In Beispielen, in denen mehr als ein Chiralitätszentrum vorhanden ist, umfassen einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung auch Verbindungen, die RS- oder SR-Enantiomere sind. In weiteren Ausführungsformen sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung RR- oder SS-Enantiomere. Es versteht sich, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung alle Enantiomere und Gemische davon umfassen, solange nicht anders angegeben oder angeführt ist.

[0181] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Aryl oder Heteroaryl, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Heterozyklen, Hydroxyl, Thiol, Nitro, Phenoxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, worin das C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, C₂₋₈-Dialkylamino, der Heterozyklus und das Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0182] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ können zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxamid, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0183] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, und R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, und R₁₃ können zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxamid, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0184] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus

C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0185] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-6} -Alkylimino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} und können zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

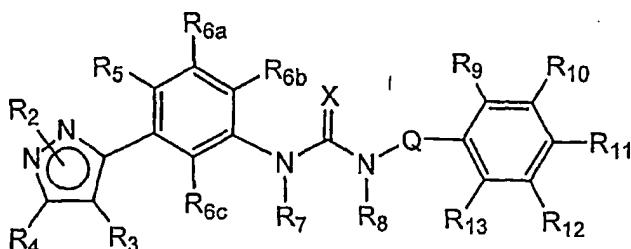
[0186] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} oder R_{15} substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus - $C(O)CH_3$, - OCH_3 , - CH_3 , - $CH(CH_3)_2$, - $CH(OH)CH_3$, - $N(CH_3)_2$, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino [d.h. - $N(CH_3)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$], (3-Dimethylaminopropyl)methylamino [d.h. - $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$], - $C(=NOH)CH_3$, Cyano, -F, -Cl, -Br, - OCF_3 , - CF_3 , 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0187] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} , R_{14} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus - $C(O)CH_3$, - OCH_3 , - CH_3 , - $CH(CH_3)_2$, - $CH(OH)CH_3$, - $N(CH_3)_2$, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino [d.h. - $N(CH_3)_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$], (3-Dimethylaminopropyl)methylamino [d.h. - $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$], - $C(=NOH)CH_3$, Cyano, -F, -Cl, -Br, - OCF_3 , - CF_3 , 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0188] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} oder R_{15} substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus - OCH_3 , - CH_3 , Cyano, -F, -Cl, -Br, - OCF_3 und - CF_3 bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

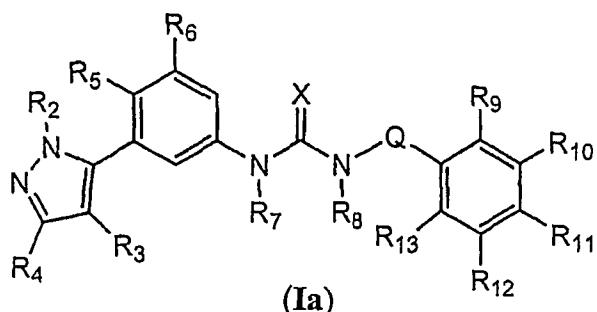
[0189] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus - OCH_3 , - CH_3 , Cyano, -F, -Cl, -Br, - OCF_3 und - CF_3 bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0190] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl ist und die durch die folgende Formel dargestellt werden können:



worin jede Variable in der obigen Formel die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung aufweist. In einigen Ausführungsformen sind R_7 und R_8 beide -H, Q ist eine Bindung und X ist O.

[0191] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_1 Phenyl ist und die durch die nachstehende Formel (Ia) dargestellt werden können:



worin:

die Substituenten R₉ bis R₁₃ unabhängig voneinander aus der aus H, C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, oder zwei benachbarte Substituenten zusammen mit dem Phenyl ein C₅₋₇-Cycloalkyl bilden, das gegebenenfalls 1 bis 2 Sauerstoffatome umfasst; und worin das C₁₋₆-Alkyl und die Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sein können, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0192] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉ bis R₁₃ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Ahlogenalkyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und worin das Phenyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0193] In einigen Ausführungsform ist R₁ Phenyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉ bis R₁₃ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0194] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉ bis R₁₃ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, Cyano, F, Cl, Br, I, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0195] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉ bis R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morphin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0196] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0197] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Naphthyl ist, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0198] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Naphthyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl,

Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0199] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Naphthyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -I, -OCF₃, -OCHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃ und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0200] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Naphthyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -I, -OCF₃, -OCHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃ und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0201] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Naphthyl, das gegebenenfalls mit den Substituenten R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃ und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0202] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0203] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morphin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0204] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -OCH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃ und -CF₃ bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0205] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-akoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden; und worin die C₁₋₆-Alkyl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0206] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und worin das Phenyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0207] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Cyano, Halogen,

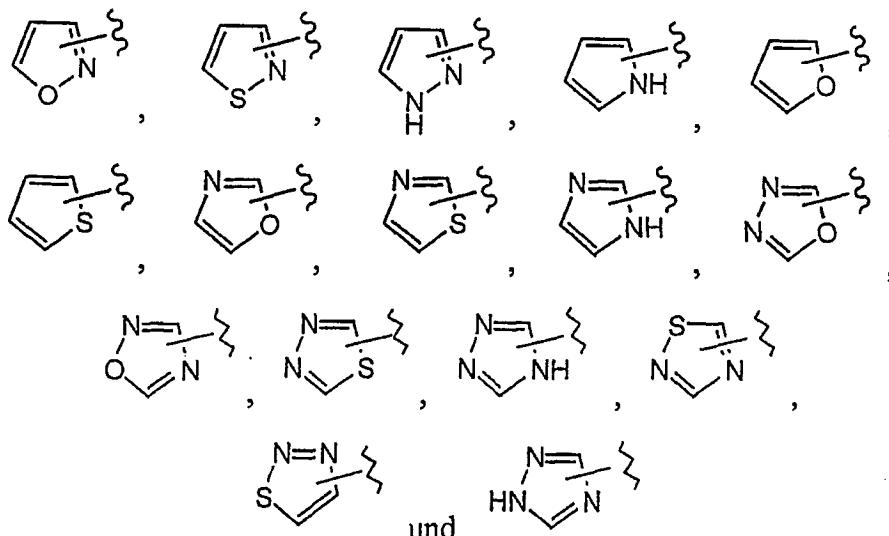
C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0208] In einigen Ausführungsformen ist R_1 Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -I, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0209] In einigen Ausführungsformen ist R_1 Heteroaryl, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -I, -OCF₃, -CF₃, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0210] In einigen Ausführungsformen ist R_1 Heteroaryl mit 5 Atomen im aromatischen Ring, wobei Beispiele durch die folgenden Formeln dargestellt sind:

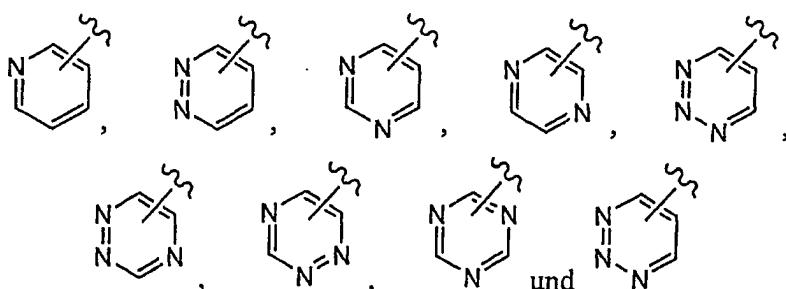
TABELLE 2



worin das 5-gliedrige Heteroaryl an einer beliebigen verfügbaren Position des Rings gebunden ist; ein Imidazolring kann beispielsweise an einem der Ringstickstoffe gebunden sein (d.h. Imidazol-1-yl-Gruppe) oder an einem der Ringkohlenstoffe (d.h. Imidazol-2-yl-, Imidazol-4-yl- oder Imidazol-5-yl-Gruppe).

[0211] In einigen Ausführungsformen ist R_1 ein 6-gliedriges Heteroaryl, wie beispielsweise eines der in Tabelle 3 dargestellten 6-gliedrigen Heteroaryle:

TABELLE 3



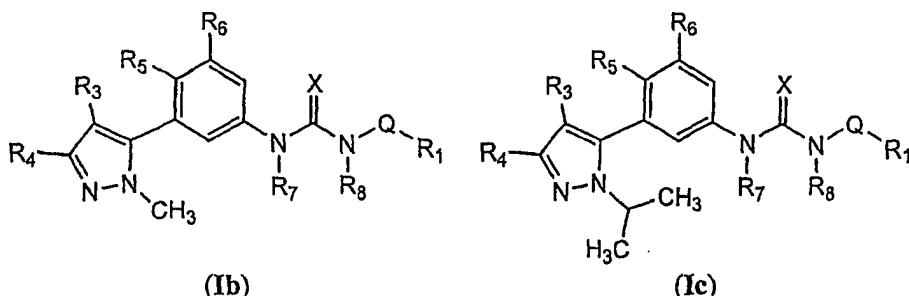
worin die Heteroarylgruppe an einen beliebigen Ringkohlenstoff gebunden ist. In einigen Ausführungsformen ist R_1 aus der aus Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl bestehenden Gruppe ausgewählt. In einigen Ausführungsformen ist R_1 Pyridinyl.

[0212] In einigen Ausführungsformen ist R_1 ein Heteroaryl, wie sie beispielsweise in Tabelle 2 und 3 darge-

stellt sind, das gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro, Phenoxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und worin jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig von einander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0213] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_2 C₁₋₆-Alkyl ist. In einigen Ausführungsformen ist R₁ aus der aus -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ und -CH₂CH₂CH₂CH₃ bestehenden Gruppe ausgewählt. In einigen Ausführungsformen ist R₁ -CH₃ oder -CH(CH₃)₂.

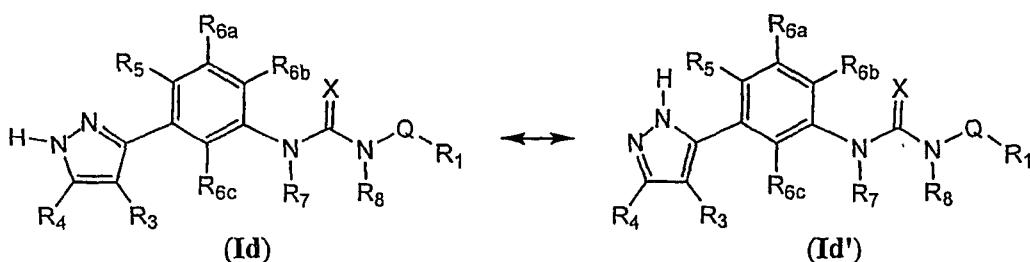
[0214] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können durch die nachstehenden Formeln (Ib) bzw. (Ic) dargestellt werden:



worin jede Variable in den Formeln (Ib) und (Ic) die hierin vorstehend und nachstehend angeführte Bedeutung aufweist.

[0215] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₂H ist.

[0216] Es versteht sich, dass, wenn $R_2 = H$ ist, Tautomere möglich sind. Auf dem Gebiet der Erfindung ist bekannt, dass Pyrazole in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen können. Zwei mögliche tautomere Formen sind nachstehend dargestellt:



[0217] Ferner versteht sich, dass tautomere Formen auch eine entsprechende Nomenklatur für jedes dargestellte Tautomer besitzen, sodass Formel (Id) und Formel (Id') beispielsweise mit den allgemeinen chemischen Namen 1H-Pyrazol-3-yl bzw. 2H-Pyrazol-3-yl bezeichnet werden können. Somit umfasst die vorliegende Erfahrung alle Tautomere und die verschiedenen Nomenklaturbezeichnungen.

[0218] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₂C₂₋₆-Alkenyl ist. In einigen Ausführungsform ist R₂-CH₂CH=CH₂.

[0219] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₂C₂₋₆-Alkinyl ist.

[0220] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_2C_{3-7} -Cycloalkyl ist. In einigen Ausführungsformen ist R_2 Cyclopropyl.

[0221] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₃ aus der aus H, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, Heteroaryl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind; und worin jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, Heteroaryl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₈-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, Amino, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkoxy und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

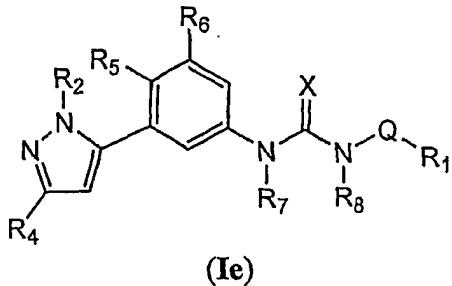
[0222] In einigen Ausführungsformen ist R₃ aus der aus H, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, Heteroaryl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt; und hierin kann jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sein, die unabhängig voneinander aus der aus C₂₋₈-Dialkylamino, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₂₋₆-Alkinyl, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkoxy und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0223] In einigen Ausführungsformen ist R₂ aus der aus H, -CH=CH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -C≡CH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, Carboxy, Cyano, Cyclopropyl, F, Cl, Br, I, Thiophen-2-yl, Thiophen-3-yl, Phenyl, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, -CH=CH-C≡CH, 4-Fluorphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, -CH₂OH und -CH₂CH₂OH bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0224] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₃ H oder Halogen ist.

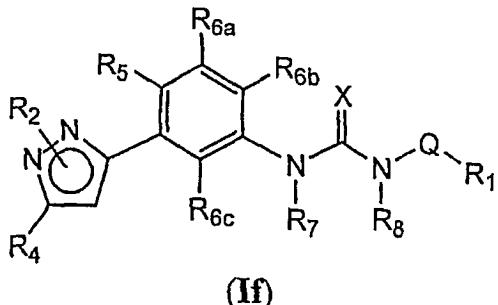
[0225] In einigen Ausführungsformen ist R₃ = H, F, Cl oder Br.

[0226] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ie):



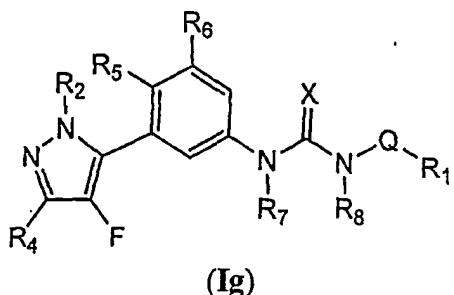
worin jede Variable in (Ie) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

[0227] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (If):



worin jede Variable in (If) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

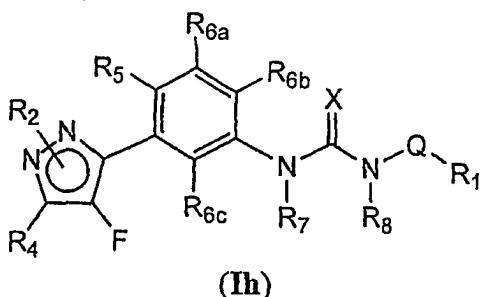
[0228] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ig):



(Ig)

worin jede Variable in (Ig) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

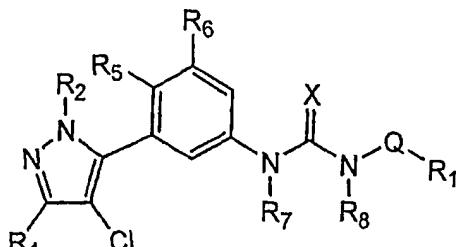
[0229] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ih):



(Ih)

worin jede Variable in (Ih) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

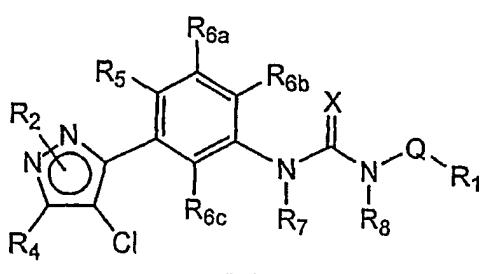
[0230] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (II):



(II)

worin jede Variable in (II) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

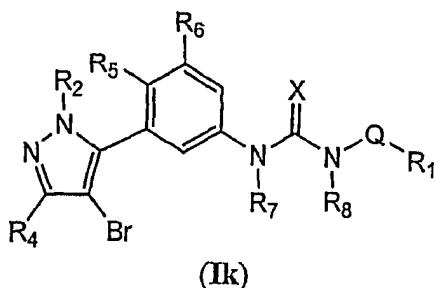
[0231] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ij):



(Ij)

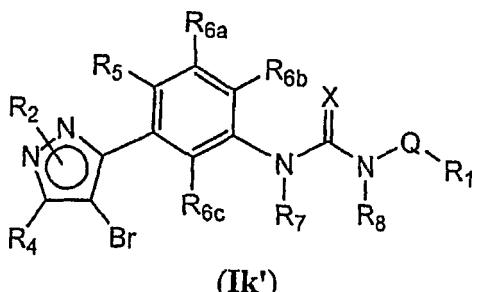
worin jede Variable in (Ij) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

[0232] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ik):



worin jede Variable in (Ik) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

[0233] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der nachstehend dargestellten Formel (Ik'):



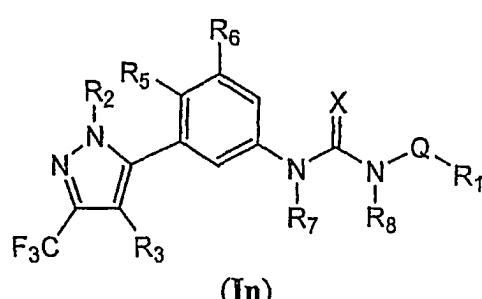
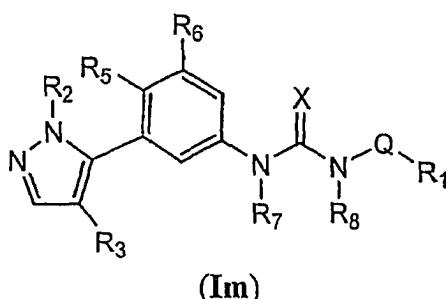
worin jede Variable in (Ik') die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung hat.

[0234] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₄ aus der aus H, C₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-Halogenalkyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0235] In einigen Ausführungsformen ist R₄ aus der aus H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₃, -CF₂CF₃ und -CH₂CF₃ bestehenden Gruppe ausgewählt.

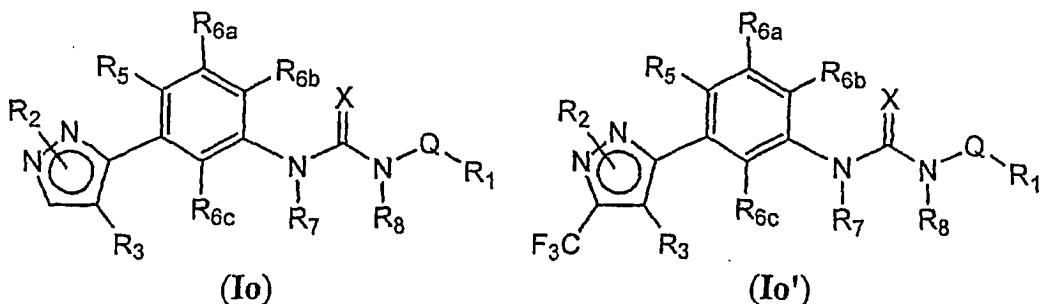
[0236] In einigen Ausführungsformen ist R₄ aus der aus H und -CF₃ bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0237] In einigen Ausführungsformen kann die vorliegende Erfindung durch die nachstehenden Formeln (Im) und (In) dargestellt sein:



worin die Variablen in den Formeln (Im) und (In) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0238] In einigen Ausführungsformen kann die vorliegende Erfindung durch die nachstehenden Formeln (Io) und (Io') dargestellt sein:



worin die Variablen in den Formeln (I0) und (I0') die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0239] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₅ aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Amino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin das Amino und Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die aus der aus Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0240] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₅ C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxyl ist, worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylthio, Amino, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Hydroxyl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin das Phenyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiert ist.

[0241] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₅ aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkoxy und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus Amino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin das Amino und Phenyl gegebenenfalls mit 1 Bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die aus der aus Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0242] In einigen Ausführungsformen ist R₅ C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxyl, und hierin können die C₁₋₆-Alkoxygruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sein, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Amino, C₁₋₄-Halogenalkoxy, Hydroxyl und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, worin das Phenyl gegebenenfalls mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiert ist.

[0243] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₅ aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyloxy, 2-Dimethylaminooethoxy [d.h. -OCH₂CH₂N(CH₃)₂], 3-Dimethylaminopropoxy [d.h. -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], Carboxymethoxy [d.h. -OCH(C(O)OH)] und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy [d.h. -OCH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃] bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0244] In einigen Ausführungsformen ist R₅ aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, Hydroxyl, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCF₃, -OCH₂CH₂OCHF₂, -OCH₂CH₂OCFH₂, -OCH₂C₆H₅, -OCH₂CH₂C₆H₅, -OCH₂C₆H₅-o-Cl, -OCH₂C₆H₅-m-Cl und -OCH₂C₆H₅-p-Cl bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0245] In einigen Ausführungsformen ist R₅ aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, Hydroxyl, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂C₆H₅, -OCH₂CH₂C₆H₅, und -OCH₂C₆H₅-p-Cl bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0246] In einigen Ausführungsformen ist R₅ -OCH₃.

[0247] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R₆ aus der aus H, C₁₋₆-Alkoxy, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carbaxy, Cyano, Halogen und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0248] In einigen Ausführungsformen ist $R_6 = H$.

[0249] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus H, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0250] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus H, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, Cyano, -F, -Cl, -Br, $-OCF_3$, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

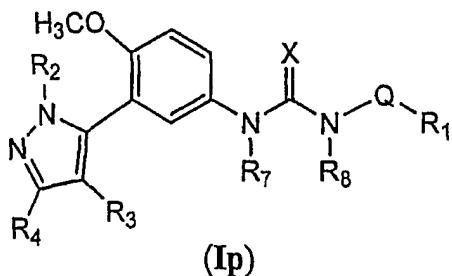
[0251] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus H, C_{1-6} -Alkoxy, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

[0252] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} alle H sind.

[0253] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin R_6 C_{1-6} -Alkoxy ist und R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} alle H sind.

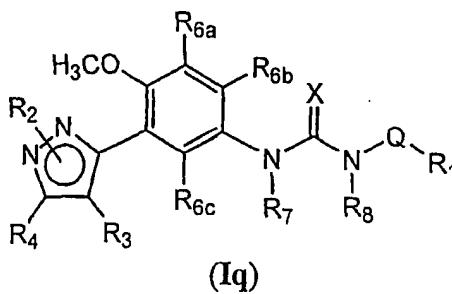
[0254] In einigen Ausführungsformen ist $R_5 = OCH_3$.

[0255] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Ip) dargestellt sind:



worin die Variablen in der Formel (Ip) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben. In einigen Ausführungsformen weisen Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel (Ip) auf und Q ist eine Bindung.

[0256] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Iq) dargestellt sind:



worin die Variablen in der Formel (Iq) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben. In einigen Ausführungsformen weisen Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Formel (Iq) auf und Q ist eine Bindung.

[0257] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin $R_7 = H$ oder C_{1-8} -Alkyl ist.

[0258] In einigen Ausführungsformen ist R_7 aus der aus H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ und $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0259] In einigen Ausführungsformen ist $R_7 = H$.

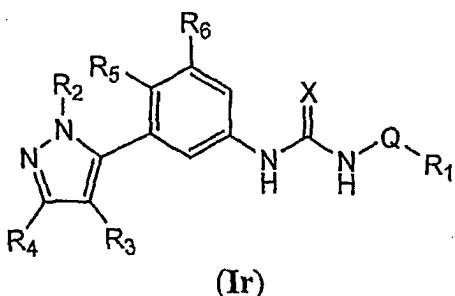
[0260] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin $R_8 = H$ oder C_{1-8} -Alkyl ist.

[0261] In einigen Ausführungsformen ist R_8 aus der aus H , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ und $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0262] In einigen Ausführungsformen ist $R_8 = H$.

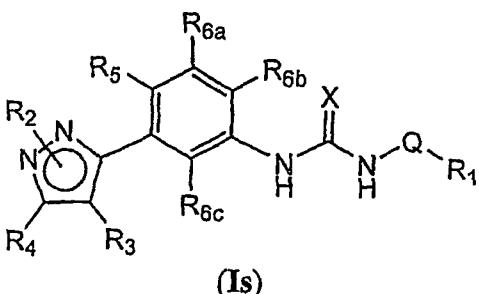
[0263] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin sowohl R_7 als auch $R_8 = H$ sind.

[0264] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Ir) dargestellt sind:



worin die Variablen in der Formel (Ir) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0265] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Is) dargestellt sind:



worin die Variablen in der Formel (Is) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0266] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin $X = O$ (d.h. Sauerstoff) ist.

[0267] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin $X = S$ (d.h. Schwefel) ist.

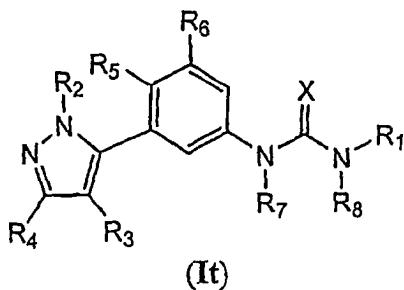
[0268] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin Q C_{1-3} -Alkylen ist, das gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Halogenalkyl, Halogen oder Oxo substituiert ist.

[0269] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin Q ein C_{1-3} -Alkylen ist, das gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist. Der Begriff Oxo bezieht sich hierin auf einen doppelt gebundenen Sauerstoff. In einigen Ausführungsformen ist $Q = -C(O)-$ (d.h. ein Carbonyl).

[0270] In einigen Ausführungsformen ist $Q = -CH_2-$.

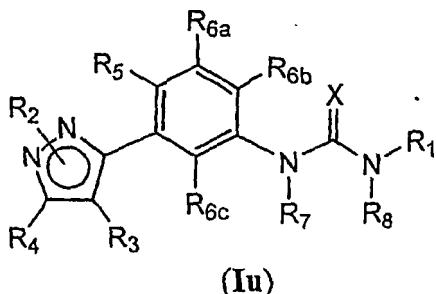
[0271] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, worin Q eine Bindung ist.

[0272] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Ii) dargestellt sind:



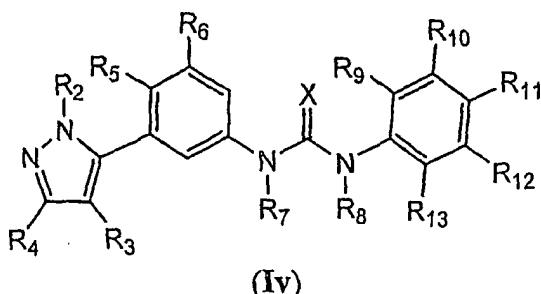
worin die Variablen in der Formel (Ii) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0273] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen, die durch die nachstehende Formel (Iu) dargestellt sind:



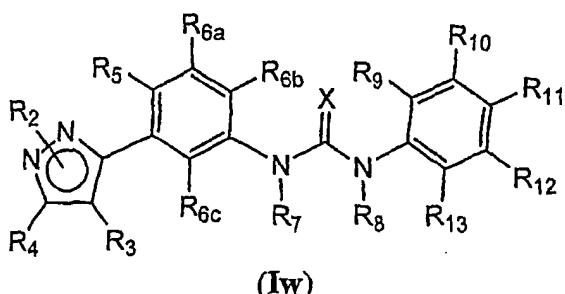
worin die Variablen in der Formel (Iu) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.

[0274] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl und kann durch die nachstehend angeführte Formel (Iv) dargestellt werden:



worin die Variablen in der Formel (Iv) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.
In einigen Ausführungsformen sind R₇ und R₈ beide H. In einigen Ausführungsformen ist X = O (d.h. Sauerstoff).

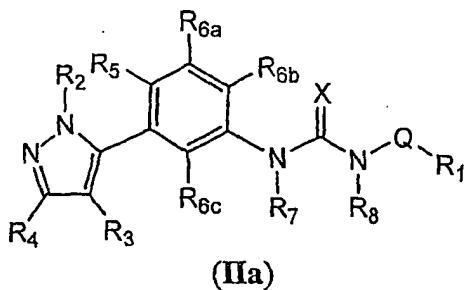
[0275] In einigen Ausführungsformen ist R₁ Phenyl und kann durch die nachstehend angeführte Formel (Iw) dargestellt werden:



worin die Variablen in der Formel (Iw) die hierin vorstehend und nachstehend beschriebene Bedeutung haben.
In einigen Ausführungsformen sind R₇ und R₈ beide H. In einigen Ausführungsformen ist X = O (d.h. Sauerstoff).

stoff).

[0276] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der Formel (IIa):



worin:

R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind; und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der aus C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

R₂ C₁₋₆-Alkyl ist;

R₃ -H oder Halogen ist;

R₄ aus der aus -H, C₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-Halogenalkyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R₅ aus der aus C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkoxy und Hydroxyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus der aus Amino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxy und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind, und worin das Amino und Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die aus der aus Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

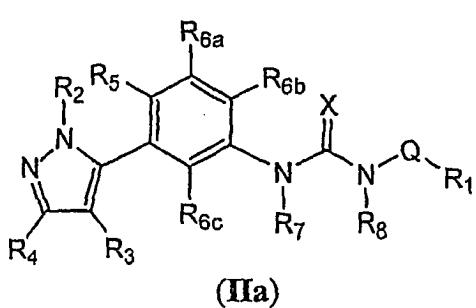
R_{6a}, R_{6b} und R_{6c} jeweils unabhängig voneinander aus der aus H, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

R₇ und R₈ beide H sind;

X O ist; und

Q eine Bindung ist.

[0277] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der Formel (IIa):



worin:

R₁ Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminooethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morphin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind;

R₂ -CH₃ oder -CH(CH₃)₂ ist;

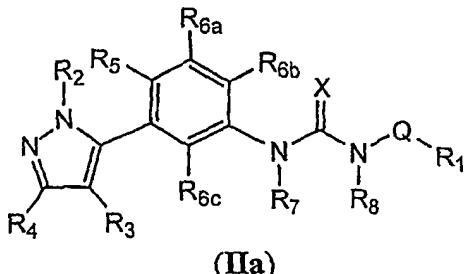
R₃ -H, -F, -Cl oder -Br ist;

R₄ -H oder -CF₃ ist;

R₅ aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyoxy,

2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
 R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus -H, -OCH₃, -CH₃, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
 R_7 und R_8 beide -H sind;
X O ist; und
Q eine Bindung ist.

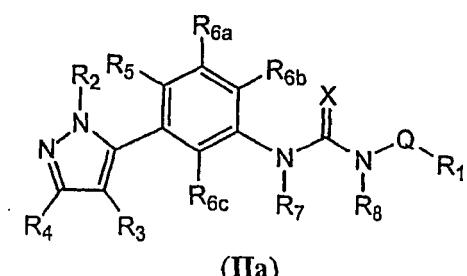
[0278] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der Formel (IIa):



worin:

R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
-C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
 R_2 -CH₃ oder -CH(CH₃)₂ ist;
 R_3 -H, -F, -Cl oder -Br ist;
 R_4 -H oder -CF₃ ist;
 R_5 aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyloxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
 R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander aus der aus -H, -OCH₃, -CH₃, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
 R_7 und R_8 beide -H sind;
X O ist; und
Q eine Bindung ist.

[0279] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Verbindungen der Formel (IIa):



worin:

R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander aus der aus -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, Hydroxyl und Nitro bestehenden Gruppe ausgewählt sind;
 R_2 -CH₃ ist;
 R_3 -H, -F, -Cl oder -Br ist;
 R_4 -H ist;
 R_5 aus der aus -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyloxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy bestehenden Gruppe ausgewählt ist;
 R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} jeweils -H sind;
 R_7 und R_8 beide -H sind;

X O ist; und
Q eine Bindung ist.

[0280] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen die in der nachstehenden Tabelle A angeführten Verbindungen:

TABELLE A

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
1		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
2		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
3		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)harnstoff
4		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
5		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-bromophenyl)harnstoff
6		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
7		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorophenyl)harnstoff
8		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff
9		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluoromethylphenyl)harnstoff
10		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff
11		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluoromethylphenyl)harnstoff
12		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
13		1-[3,5-Bistrifluormethylphenyl]-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
14		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-2-ylharnstoff
15		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophenyl)harnstoff
16		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)harnstoff
17		1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
18		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff
19		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethoxyphenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
20		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorophenyl)harnstoff
21		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff
22		1-Biphenyl-2-yl-3-[4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
23		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff
24		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-ylharnstoff
25		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff
26		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
27		1-[3-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-harnstoff
28		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
29		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)-harnstoff
30		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxyphenyl)-harnstoff
31		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
32		1-[3,4-Difluorophenyl]-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-harnstoff
33		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
34		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-trifluormethoxyphenyl)harnstoff
35		1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
36		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff
37		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
38		1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
39		1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
40		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff

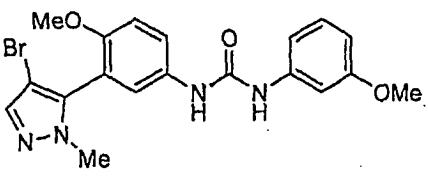
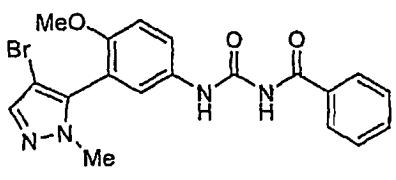
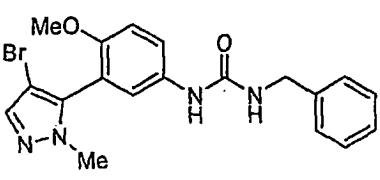
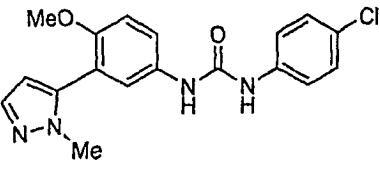
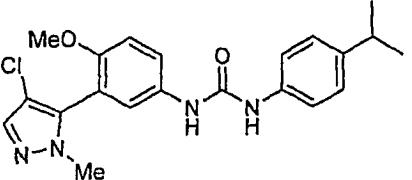
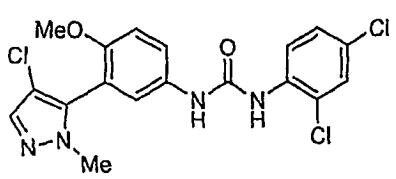
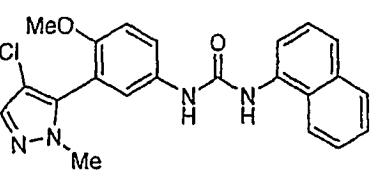
Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
41		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
42		1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
43		1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
44		1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
45		1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
46		1-(3,4-Difluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
47		1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
48		1-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]harnstoff
49		1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff
50		1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
51		1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff
52		1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(3-chlor-4-fluorophenyl)harnstoff
53		1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(2-chlor-4-trifluoromethylphenyl)harnstoff
54		1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
55		1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff
56		1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[3-(4-chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
57		1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-chlor-4-trifluoromethylphenyl)harnstoff
58		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
59		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
60		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
61		1-[4-Benzyloxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
62		1-[4-Benzyloxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
63		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorobenzyl-oxy)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
64		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorobenzyl-oxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
65		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyoxy-phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
66		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
67		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
68		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
69		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
70		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
71		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
72		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff
73		1-Benzoyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
74		1-Benzyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
75		1-(4-Chlorophenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
76		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff
77		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)harnstoff
78		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-ylharnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
79		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluoromethylphenyl)harnstoff
80		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)harnstoff
81		1-(4-Bromophenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
82		1-(3,4-Bistrifluoromethylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
83		1-(3-Chlorophenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
84		1-(4-Chlor-3-trifluoromethylphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
85		1-(4-Bromophenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff

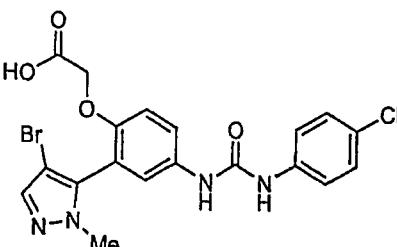
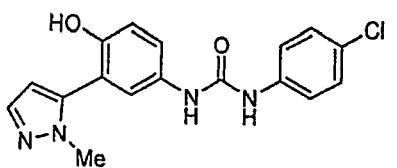
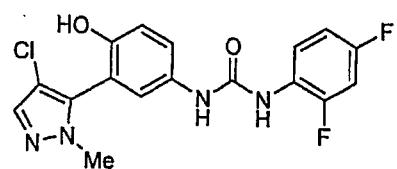
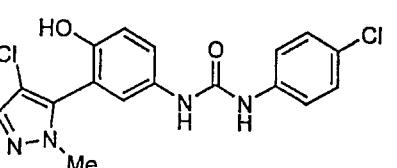
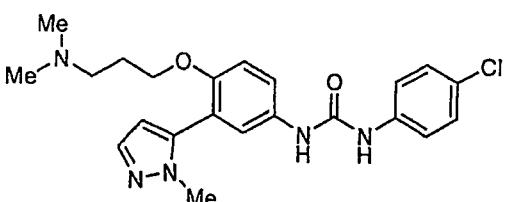
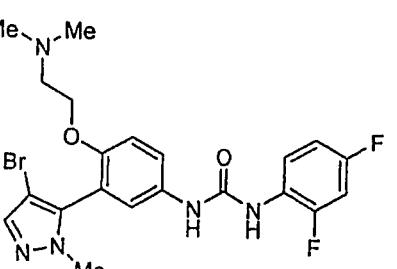
Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
86		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)thioharnstoff
87		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff
88		1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
89		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff
90		1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff
91		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorophenyl)harnstoff
92		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
93		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorophenyl)harnstoff
94		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-[3-(1-hydroxyethyl)phenyl]harnstoff
95		1-Benzoyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff
96		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-[3-(1-hydroxyiminoethyl)phenyl]harnstoff
97		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff
98		1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff
99		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff

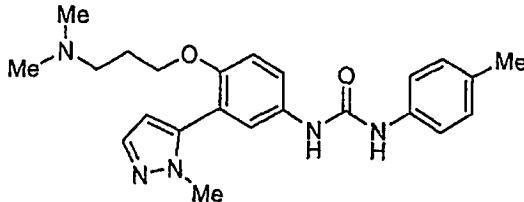
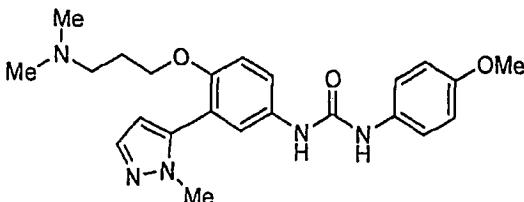
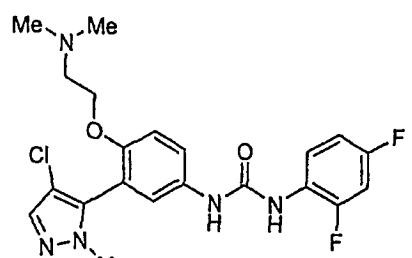
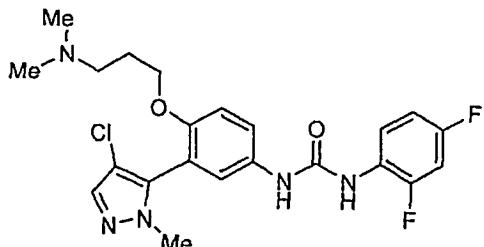
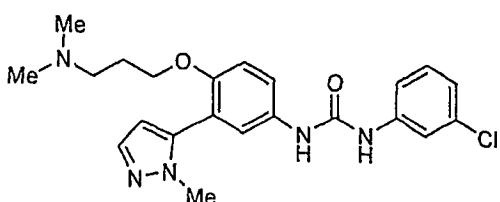
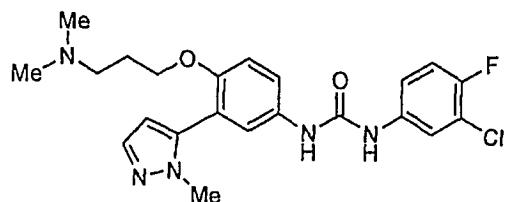
Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
100		1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-harnstoff
101		1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(4-trifluoromethylphenyl)-harnstoff
102		1-[3-(2-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-harnstoff
103		1-[3-(2-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)-harnstoff
104		1-[3-(2-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-morpholin-4-yl-phenyl)-harnstoff
105		1-Benzyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
106		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-[4-chlor-2-(4-methylpiperidin-1-yl)phenyl]harnstoff
107		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)harnstoff
108		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
109		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff
110		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophenyl)harnstoff
111		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-{4-chlor-2-[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]phenyl}harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
112		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-{4-chlor-2-[(3-dimethylaminopropyl)methylamino]phenyl}harnstoff
113		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff
114		1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff
115		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-yl)harnstoff
116		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-dimethylaminophenyl)harnstoff
117		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
118		{2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chlorophenyl)ureido]phenoxy}essigsäure
119		1-(4-Chlorophenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
120		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff
121		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
122		1-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
123		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
124		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
125		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
126		1-(4-Chlorbenzyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
127		1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
128		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff
129		1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
130		1-[4-(3-Dimethylamino- propoxy)-3-(2-methyl-2H- pyrazol-3-yl)phenyl]-3-p- tolylharnstoff
131		1-[4-(3-Dimethylamino- propoxy)-3-(2-methyl-2H- pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4- methoxyphenyl)harnstoff
132		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H- pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethyl- aminoethoxy)phenyl]-3-(2,4- difluorophenyl)harnstoff
133		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H- pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethyl- aminopropoxy)phenyl]-3-(2,4- difluorophenyl)harnstoff
134		1-(3-Chlorophenyl)-3-[4-(3- dimethylaminopropoxy)-3-(2- methyl-2H-pyrazol-3-yl)- phenyl]harnstoff
135		1-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-3- [4-(3-dimethylaminopropoxy)- 3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)- phenyl]harnstoff

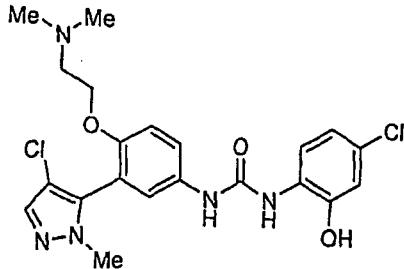
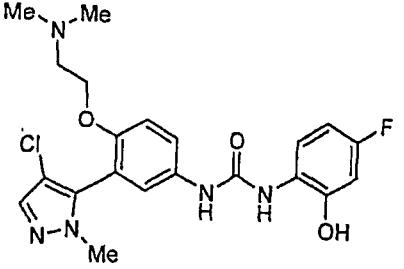
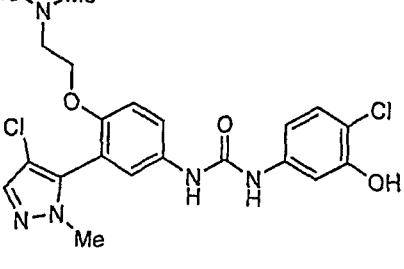
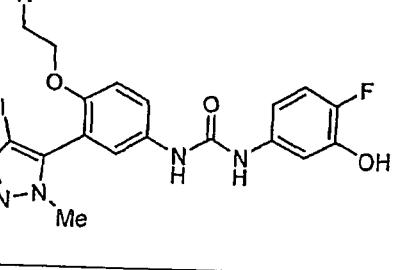
Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
136		1-(3,4-Difluorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
137		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff
138		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff
139		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)harnstoff
140		1-(2-Chlorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
141		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
142		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
143		1-(3-Acetylphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
144		1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]-dioxol-5-yl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
145		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-phenylharnstoff
146		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff
147		(2-{2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(2,4-difluorophenyl)ureido]phenoxy}-ethyl)carbaminsäure-tert-butylester

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
148		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)-harnstoff
149		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-chlorophenyl)-harnstoff
150		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-harnstoff
151		1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff
152		1-[3-(4-Brom-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff
153		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
154		1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(1-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
155		1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
156		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff
157		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
158		1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
159		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff
160		1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-harnstoff
161		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
162		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-harnstoff
163		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff

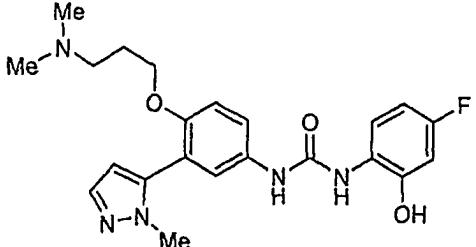
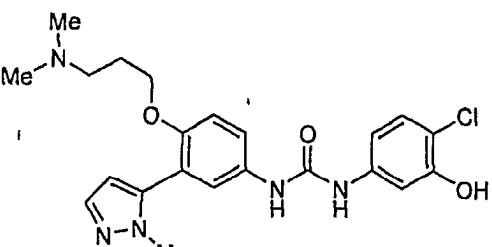
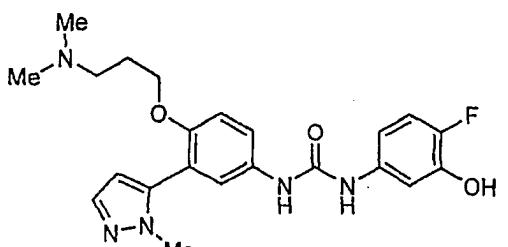
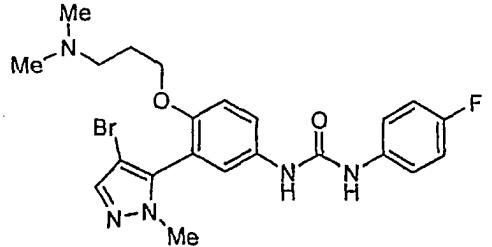
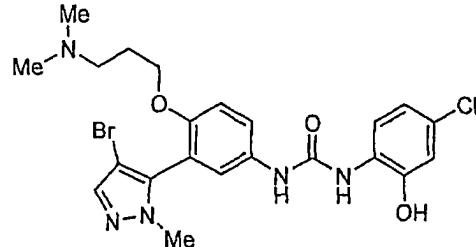
Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
164		1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]harnstoff
165		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff
166		1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]harnstoff
167		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff
168		1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
169		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff
170		1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
171		1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
172		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff
173		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
174		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
175		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
176		1-(4-Chlorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-harnstoff
177		1-[3-(4-Dimethylamino-propoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
178		1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
179		1-(4-Chloro-2-hydroxyphenyl)- 3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
180		1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff
181		1-(4-Chloro-3-hydroxyphenyl)- 3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff
182		1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff
183		1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
184		1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]harnstoff
185		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff
186		1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]harnstoff
187		1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff
188		1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
189		1-[3-(4-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff
190		1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-harnstoff
191		1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
192		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)-harnstoff
193		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff

Verb. Nr.	Struktur	Chemischer Name
194		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-harnstoff
195		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff
196		1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)-harnstoff

[0281] Außerdem umfassen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wie beispielsweise jene der Formel (I) und verwandter Formeln, alle pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und insbesondere Hydrate davon.

[0282] Die Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können gemäß den in [Fig. 17](#) bis [Fig. 21](#) und [Fig. 29](#) bis [Fig. 33](#) dargestellten Syntheseschemata sowie nach in relevante Literatur veröffentlichten Verfahren, die von Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung verwendet werden, hergestellt werden. Beispiele für Reagenzien und Verfahren für diese Reaktionen sind nachstehenden in den Beispielen angeführt. Die Hinzufügung und Entfernung von Schutzgruppen kann durch auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise T. W. Green und P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3. Aufl. [Wiley] (1999)).

[0283] Die vorliegende Erfindung betrifft weiters Diastereomere sowie optische Isomere, z.B. Gemisch aus Enantiomeren, einschließlich racemischer Gemische, sowie einzelne Enantiomere und Diastereomere, die als Folge einer strukturellen Asymmetrie in bestimmten Verbindungen der Erfindung auftreten. Eine Trennung der einzelnen Isomere oder selektive Synthese der einzelnen Isomere kann mithilfe verschiedener Verfahren erfolgen, die Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung bekannt sind.

Konstitutiv aktives menschliches 5HT_{2A}

[0284] Die Sequenzinformationen bezüglich des nichtendogenen, konstitutiv aktiven menschlichen 5HT2A und der Identifikatoren sind zur Vereinfachung in Tabelle 4 zusammengefasst.

TABELLE 4

IDENTIFIKATOR	REZEPTOR	SEQ.-ID Nr.	FIGUR
AP-3-cDNA	5-HT _{2A}	27	6a
AP-3	5-HT _{2A}	28	6b
AP-4-cDNA	5-HT _{2A}	29	7a
AP-4	5-HT _{2A}	30	7b

INDIKATIONEN UND VERFAHREN ZUR PROPHYLAXE UND/ODER BEHANDLUNG

[0285] Neben den oben genannten vorteilhaften Anwendungen der hierin geoffenbarten 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität wird angenommen, dass die hierin geoffenbarten Verbindungen auch bei der Behandlung verschiedener anderer Krankheiten und Leiden sowie bei der Linderung ihrer Symptome von Nutzen sind. Nicht einschränkende Beispiele umfassen die folgenden:

1. Antikoagulationstherapien (5-HT_{2A}-vermittelte Thrombozytenaggregation)

[0286] Antikoagulanzien werden bei unterschiedlichen Leiden verschrieben. Bei koronaren Herzkrankheiten werden sie beispielsweise dazu verwendet, Herzinfarke oder Schlaganfälle bei Patienten zu vermeiden, bei denen das Risiko besteht, dass sich ein Verschluss durch Blutgerinnung entwickelt (z.B. Koronarthrombose).

[0287] Bei einem Myokardinfarkt (Herzinfarkt) wird der Herzmuskel aufgrund einer Verstopfung der Blutgefäße des Herzens nicht mit ausreichend sauerstoffreichem Blut versorgt. Werden sie während eines Infarkts oder direkt danach (vorzugsweise innerhalb von 30 Minuten) eingenommen, können Antikoagulanzien die Schäden am Herzen verringern.

[0288] Eine transitorische ischämische Attacke („TIA“ oder „Minischlaganfall“) ist eine kurze Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr zum Gehirn aufgrund einer verringerten Durchblutung der Arterien, der üblicherweise auf einen Verschluss durch Blutgerinnung zurückzuführen ist. Antikoagulanzien haben sich bei der Vorbeugung gegen TIAs als wirksam erwiesen.

[0289] Angina ist ein vorübergehender und oft wiederkehrender Schmerz in der Brust, ein Druck oder Unwohlsein, die durch unzureichende Zufuhr von sauerstoffreichem Blut (Ischämie) zu einigen Teilen des Herzens verursacht werden. Bei Patienten mit Angina kann die Antikoagulationstherapie die Auswirkungen der Angina und die Risiken eines Herzinfarkts verringern.

[0290] Ein Schlaganfall ist ein Vorfall, bei dem das Gehirn nicht ausreichend mit sauerstoffreichem Blut versorgt wird, üblicherweise aufgrund der Blockade von Blutgefäßen im Gehirn durch ein Blutgerinnung. Bei Patienten mit einem hohen Risiko zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme von Antikoagulanzien die Bildung von Blutgerinnungen, die einen ersten oder zweiten Schlaganfall verursachen, verhindern kann.

[0291] Angioplastie ist ein auf einem Katheter basierendes Verfahren zur Öffnung von Arterien, die durch ein Blutgerinnung verstopft sind. Egal ob direkt nach diesem Eingriff ein Stent gesetzt wird oder nicht, um die Arterie offen zu halten, Antikoagulanzien können das Risiko der Bildung neuer Blutgerinnungen nach dem/den Eingriff(en) verringern.

[0292] Eine aortokoronare Bypass-Operation ist ein chirurgischer Eingriff, bei dem eine Arterie oder Vene aus einem anderen Teil des Körpers entnommen und an eine blockierte Koronararterie transplantiert wird, wodurch das Blut um den Verschluss und durch das neu eingebrachte Gefäß geleitet wird. Nach dem Eingriff können Antikoagulanzien das Risiko von sekundären Blutgerinnungen verringern.

[0293] Vorhofflimmern ist die häufigste Art von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie). Jedes Jahr leiden in den USA etwa zwei Millionen Menschen an Vorhofflimmern. Beim Vorhofflimmern sendet das Atrium (die oberen Kammern des Herzens) rasch elektrische Signale aus, die eine normale Kontraktion verhindern und zu einem „Zittern“ führen. Das Ergebnis sind anomal schnelle und äußerst unregelmäßige Herzschläge. Bei Verabreichung nach einem Vorfall von Vorhofflimmern können Antikoagulanzien das Risiko der Bildung von Blutge-

rinnsele im Herzen und ihre Weiterführung ins Gehirn (Embolie) verringern.

[0294] 5-HT_{2A}-Rezeptoren werden auf einem glatten Muskel von Blutgefäßen exprimiert, von aktivierten Thrombozyten sekretiertes 5-HT führt zu Vasokonstriktion sowie zur Aktivierung von weiteren Thrombozyten während der Koagulation. Es gibt Beweise dafür, dass ein inverser 5-HT_{2A}-Agonist die Thrombozytenaggregation hemmt, weshalb er möglicherweise zur Behandlung in einer Antikoagulationstherapie eingesetzt werden kann (siehe K. Satimura et al., Clin. Cardiol. 2002 Jan. 25 (1), 28–32; und H. C. Wilson et al., Thromb. Haemost. 1991 Sep. 2, 66 (3), 355–60).

[0295] Die hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten stellen eine Besserung der Mikrozirkulation bei Patienten bereit, die eine Antikoagulationstherapie benötigen, indem sie, beispielsweise aber nicht ausschließlich, bei den oben beschriebenen Indikationen die vasokonstriktiven Produkte der aggregierenden Thrombozyten bekämpfen. Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung in einigen Ausführungsformen Verfahren zur Verringerung der Thrombozytenaggregation in einem Patienten bereit, der dies benötigt, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst, an diesen Patienten umfassen. In weiteren Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Behandlung einer koronaren Herzkrankheit, eines Herzinfarkts, einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Angina, eines Schlaganfalls, von Vorhofflimmern oder eines Symptoms einer der oben genannten Krankheiten in einem Patienten bereit, die diese Behandlung benötigt, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst, umfassen.

[0296] Hierin sind weiters Verfahren zur Verringerung des Risikos der Bildung von Blutgerinnseln in einem Angioplastie- oder aortokoronaren Bypass-Patienten, der an Vorhofflimmern leidet, geoffnet, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst, zu einem Zeitpunkt, an dem das Risiko besteht, umfassen.

2. Asthma

[0297] Es wurde vorgeschlagen, dass 5-HT (5-Hydroxytryptamin) eine Rolle in der Pathophysiologie von akutem Asthma spielen könnte (siehe M. Cazzola und M. G. Matera, TIPS 21, 13 (2000); und J. J. DeBie et al., British J. Pharm. 124, 857–864 (1998)). Die hierin geoffneten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind bei der Behandlung von Asthma und bei der Behandlung von Symptomen davon von Nutzen. Demgemäß sind hierin Verfahren zur Behandlung von Asthma bei einem Patienten beschrieben, der diese Behandlung benötigt, wobei die Verfahren die Verabreichung einer Zusammensetzung, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst, umfassen. Außerdem sind Verfahren zur Behandlung eines Symptoms von Asthma bei einem Patienten beschrieben, der diese Behandlung benötigt, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst, umfassen.

3. Agitiertheit

[0298] Agitiertheit ist ein allgemein anerkanntes Verhaltenssyndrom mit einer Reihe von Symptomen, einschließlich Feindseligkeit, extremer Unruhe, geringer Impulskontrolle, Spannung und urikooptatives Verhalten (siehe J. Cohen-Mansfield und N. Billig, Agitated Behaviors in the Elderly, I, A Conceptual Review, J. Am. Geriatr. Soc. 34 (10), 711–721 (1986)).

[0299] Agitiertheit tritt oft bei älteren Menschen und häufig in Zusammenhang mit Demenz auf, wie sie beispielsweise durch die Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, das Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea, bei denen es sich um degenerative Erkrankungen des Nervensystems handelt, und durch Krankheiten, die sich auf die Blutgefäße auswirken und ebenfalls Demenz verursachen können, wie z.B. Schlaganfälle oder Multiinfarktdemenz, die durch mehrere Gehirnschläge ausgelöst wird, verursacht wird. Die Alzheimer-Krankheit ist für etwa 50 bis 70% aller Demenzfälle verantwortlich (siehe E. Koss et al., Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 11 (Suppl. 2), 45–50 (1997)).

[0300] Etwa fünf Prozent der Menschen im Alter von 65 Jahren oder älter und bis zu 20 Prozent jener im Alter von 80 oder älter sind von Demenz betroffen; davon leiden etwa die Hälfte an Verhaltensstörungen, wie z.B. Agitiertheit, Umherirren oder Gewaltausbrüchen.

[0301] Agitiertes Verhalten kann sich auch in kognitiv intakten älteren Personen manifestieren, und auch bei solchen mit anderen psychiatrischen Störungen als Demenz.

[0302] Agitiertheit wird in Pflegeheimen und anderen Betreuungseinrichtungen oft mit antipsychotischen Medikamenten, wie z.B. Haloperidol, behandelt. Die Beweise, dass Wirkstoffe, die sich auf die 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Gehirn auswirken, Agitiertheit bei Patienten, einschließlich solchen mit Alzheimer-Demenz, verringern, nehmen zu (siehe I. R. Katz et al., J. Clin. Psychiatry, 60 (2), 107–115 (Feb. 1999); und J. S. Street et al., Arch. Gen. Psychiatry, 57 (10), 968–976 (Okt 2000)).

[0303] Die hierin geoffneten Verbindungen der Erfindung sind zur Behandlung von Agitiertheit und Symptomen davon von Nutzen. Beschrieben sind hierin Verfahren zur Behandlung von Agitiertheit in einem Patienten, der solch eine Behandlung benötigt, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung an diesen Patienten umfasst, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst. Außerdem sind hierin Verfahren zur Behandlung von Agitiertheit oder eines Symptoms davon in einem Patienten geoffnet, der an Demenz leidet, welche die Verabreichung einer Zusammensetzung an diesen Patienten umfassen, die einen inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfasst. In einigen Ausführungsformen solcher Verfahren ist die Demenz auf eine degenerative Erkrankung des Nervensystems zurückzuführen, wobei nicht einschränkende Beispiele dafür Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea umfassen, oder die Demenz ist auf Erkrankungen zurückzuführen, die sich auf die Blutgefäße auswirken, wobei nicht einschränkende Beispiele dafür Schlaganfall und Multiinfarktdemenz umfassen. Außerdem sind hierin Verfahren zur Behandlung von Agitiertheit oder eines Symptoms davon bei einem Patienten, der solch eine Behandlung benötigt, beschrieben, bei denen der Patient eine kognitiv intakte ältere Person ist, wobei die Verfahren die Verabreichung einer Zusammensetzung an diesen Patienten umfassen, die einen hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten umfassen.

4. Erweiterungstherapie zu Haloperidol bei der Behandlung von Schizophrenie und anderen Störungen

[0304] Schizophrenie ist eine psychopathische Störungen mit unbekanntem Ursprung, die üblicherweise im frühen Erwachsenenalter zum ersten Mal auftritt und durch eine Reihe von Merkmalen, psychotischen Symptomen, Progression, phasische Entwicklung und eine Verschlechterung des Sozialverhaltens und der höchsten jemals erreichten geistigen Fähigkeiten. Charakteristische psychotische Symptome sind Störungen des Gedankeninhalts (multiple, fragmentarische, inkohärente, unplausible Inhalte oder einfach Wahnvorstellungen oder Verfolgungswahn) und der Denkungsart (Verlust der Assoziation, Zerfahrenheit, Zusammenhangslosigkeit bis zur Unverständlichkeit) sowie Störungen der Wahrnehmung (Halluzinationen), der Affektivität (oberflächliche oder unpassende Emotionen), der Selbstwahrnehmung, der Intentionen und Impulse und von zwischenmenschlichen Beziehungen und schließlich psychomotorische Störungen (wie z.B. Katatonie). Mit dieser Krankheit werden jedoch noch weitere Symptome in Zusammenhang gebracht (siehe American Statistical and Diagnostic Handbook).

[0305] Haloperidol (Haldol) ist ein starker Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist. Er wird gerne bei akuten Symptomen von Schizophrenie verschrieben und ist für die positiven Symptome von Schizophrenie sehr wirksam. Bei den negativen Symptomen von Schizophrenie ist Haldol jedoch nicht wirksam und kann sogar negative Symptome sowie kognitive Dysfunktionen auslösen. Der Zusatz eines inversen 5-HT_{2A}-Agonisten zu Haldol bringt Vorteile mit sich, einschließlich der Möglichkeit, geringere Dosen von Haldol zu verwenden, ohne seine Wirkung auf positive Symptome zu verlieren, während die auslösenden Wirkungen auf negative Symptome verringert oder eliminiert werden und die Dauer bis zum nächsten Schizophrenie-Relaps beim Patienten verlängert wird.

[0306] Haloperidol wird zur Behandlung verschiedener Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierter Psychosen, exzitativer Psychosen, des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms, manischer Erkrankungen, Psychosen (organischer und nicht näher bezeichneter), psychotischer Störungen, Psychosen, von Schizophrenie (akuter, chronischer und nicht näher bezeichneter) verwendet. Weitere Anwendungsmöglichkeiten umfassen die Behandlung von frühkindlichem Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern. Die Verabreichung von hierin geoffneten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten gemeinsam mit Haloperidol bringt auch bei diesen Indikationen Vorteile mit sich.

[0307] Weiters sind hierin Verfahren zur Behandlung einer Verhaltensstörung, medikamenteninduzierten Psychose, exzitativen Psychose, des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms, von manischen Erkrankungen, einer Psychose (organisch und nicht näher bezeichnet), einer psychotischen Störung, einer Psychose, einer Schizophrenie (akute, chronische und nicht näher bezeichnete) beschrieben, welche die Verabreichung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und eines 5-HT_{2A}-Agonisten, wie er hierin geoffnet ist, an diesen Patienten umfassen.

[0308] Weiters sind hierin Verfahren zur Behandlung einer Verhaltensstörung, medikamenteninduzierten Psychose, exzitativen Psychose, des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms, von manischen Erkrankungen, einer Psychose (organisch und nicht näher bezeichnet), einer psychotischen Störung, einer Psychose, einer Schizophrenie (akute, chronische und nicht näher bezeichnete) beschrieben, welche die Verabreichung von Haloperidol und eines 5-HT_{2A}-Agonisten, wie er hierin geoffenbart ist, an diesen Patienten umfassen.

[0309] Weiters sind hierin Verfahren zur Behandlung von frühkindlichem Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern beschrieben, welche die Verabreichung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagoisten und eines 5-HT_{2A}-Agonisten, wie er hierin geoffenbart ist, an diesen Patienten umfassen.

[0310] Weiters sind hierin Verfahren zur Behandlung von frühkindlichem Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern beschrieben, welche die Verabreichung von Haloperidol und eines 5-HT_{2A}-Agonisten, wie er hierin geoffenbart ist, an diesen Patienten umfassen.

[0311] Weiters sind hierin Verfahren zur Behandlung von Schizophrenie in einem Patienten beschrieben, der diese Behandlung benötigt, welche die Verabreichung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und eines 5-HT_{2A}-Agonisten, wie er hierin geoffenbart ist, an diesen Patienten umfassen. Vorzugsweise ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0312] Die Verabreichung des Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten kann gleichzeitig mit der Verabreichung des inversen 5-HT_{2A}-Agonisten stattfinden, oder sie können zu unterschiedlichen Zeitpunkten verabreicht werden. Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung könne leicht geeigneten Dosierungsregimes für die wirksamste Reduzierung oder Eliminierung von nachteiligen Wirkungen von Haloperidol bestimmen. In einigen Ausführungsformen werden Haloperidol und der inverse 5-HT_{2A}-Agonist in Einzeldosisform verabreicht, und in anderen Ausführungsform werden sie in separaten Dosierungsformen verabreicht.

[0313] Weiters sind hierin Verfahren zur Linderung von negativen Symptomen von Schizophrenie beschrieben, die durch die Verabreichung von Haloperidol an einen Patienten erreicht wird, der an Schizophrenie leidet, wobei die Verfahren die Verabreichung eines hierin geoffenbarten inversen 5-HT_{2A}-Agonisten an diesen Patienten umfassen.

5. Schlafstörungen

[0314] Eine Umfrage der National Sleep Foundation in den USA im Jahr 2002 ergab, dass mehr als die Hälfte der befragten Erwachsenen (58%) während des vorhergehenden Jahres zumindest ein paar Nächte pro Woche an einem oder mehreren Symptomen von Insomnie gelitten hatten. Außerdem gaben drei von zehn Personen an (35%), dass sie jede Nacht oder fast jede Nacht an insomnieähnlichen Symptomen leiden würden.

[0315] Der normale Schlafzyklus und die Schlafarchitektur können durch verschiedene organische Ursachen sowie Umwelteinflüsse gestört werden. Laut der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen gibt es über 80 anerkannte Schlafstörungen. Darunter sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung beispielsweise bei einer oder mehreren der folgenden Schlafstörungen wirksam (ICSD – International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual; Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorder Association (1990)):

A. DYSSOMNIEN

a. Intrinsische Schlafstörungen:

Psychophysiologisch bedingte Insomnie, Schlafwahrnehmungsstörung, idiopathische Insomnie, obstruktives Schlafapnoesyndrom, zentrales Schlafapnoesyndrom, zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom, periodische Bewegung der Glieder, Syndrom der unruhigen Beine, nicht näher bezeichnete intrinsische Schlafstörungen.

b. Extrinsische Schlafstörungen

Inadäquate Schlafhygiene, umgebungsbedingte Schlafstörung, höhenbedingte Schlafstörung, psychoreaktive Schlafstörung, Schlafmangelsyndrom, Schlafstörung bei Fehlen fester Schlafzeiten, Einschlafstörung bei Feh-

len des gewohnten Schlafrituals, Schlafstörung mit Zwang zum Essen und Trinken, Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit, Schlafstörung bei Stimulanzenabhängigkeit, Schlafstörung bei Alkoholkonsum, toxisch induzierte Schlafstörung und nicht näher bezeichnete extrinsische Schlafstörungen.

c. Störungen des zirkadianen Schlaf-Wachrhythmus

Schlafstörung bei Zeitzonenwechsel (Jet lag), Schlafstörung bei Schichtarbeit, unregelmäßiges Schlaf-Wachmuster, verzögertes Schlafphasen-Syndrom, vorverlagertes Schlafphasen-Syndrom, Schlaf-Wachstörung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus und nicht näher bezeichnete Störungen des zirkadianen Schlaf-Wachrhythmus

B. PARASOMNIEN

a. Aufwachstörungen

Schlauftrunkenheit, Schlafwandeln, Pavor nocturnus.

b. Schlaf-Wach-Übergangsstörungen

Stereotype Bewegungsabläufe im Schlaf, Einschlafzuckungen, Schlafsprechen, nächtliche Wadenkrämpfe

C. SCHLAFSTÖRUNGEN BEI ORGANISCHEN/PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

a. Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen:

Schizophrenie, depressive Erkrankungen, Angsterkrankungen, Panikerkrankungen und Alkoholabhängigkeit.

b. Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen:

Degenerative Hirnerkrankungen, Demenz, Parkinsonismus, letale familiäre Schlaflosigkeit, schlafbezogene Epilepsie, elektrischer Status epilepticus im Schlaf und schlafgebundene Kopfschmerzen.

c. Schlafstörungen bei internistischen Erkrankungen:

Afrikanische Schlaufkrankheit, nächtliche kardiale Ischämie, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, schlafgebundenes Asthma, schlafgebundener gastroöesophagealer Reflux, peptisches Ulkus, Fibrositis-Syndrom, Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie und postoperative Schlafstörungen.

[0316] Die Auswirkungen von Schlafentzug sind schwerwiegender als Schläfrigkeit am Tag. Personen, die an chronischer Schlaflosigkeit leiden, leiden an überhöhtem Stress, Angstzuständen, Depression und medizinischen Krankheiten (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Insomnia Facts Sheets (Okt. 1995)). Vorläufige Beweise lassen vermuten, dass Schlafstörungen, die zu starkem Schlafverlust führen, aufgrund von Immunsuppression, kardiovaskulären Komplikationen, wie Hypertension, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfällen und Herzinfarkten, beeinträchtigter Glucose-Toleranz, erhöhter Obesität und Stoffwechselsyndromen, zu erhöhter Anfälligkeit für Infektionen führen können. Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind bei der Vorbeugung gegen diese oder bei der Linderung dieser Komplikationen von Nutzen, indem sie die Schlafqualität verbessern.

[0317] Die häufigste Klasse von Medikamenten für die meisten Schlafstörungen sind Benzodiazepine, aber das Nebenwirkungsprofil von Benzodiazepinen umfasst sedierende Wirkung am Tag, verringerte motorische Koordination und kognitive Störungen. Weiters arbeiteten die National Institutes of Health Consensus auf einer Konferenz über Schlaftabletten und Schlaflosigkeit im Jahr 1984 Richtlinien aus, welche von der Einnahme solcher Sedative-Hypnotika über mehr als 4–6 Wochen hinaus abraten, weil Bedenken in Bezug auf Medikamentenmissbrauch, Abhängigkeit, Entzug und Rebound-Insomnie erhoben wurden. Deshalb ein pharmakologischer Wirkstoff zur Behandlung von Insomnie wünschenswert, der wirksamer ist und/oder weniger Nebenwirkungen aufweist als die derzeit verwendeten. Außerdem werden Benzodiazepine zwar verwendet, um Schlaf herbeizuführen, sie haben aber kaum oder keinerlei Wirkungen auf die Aufrechterhaltung des Schlafs, Schlafkonsolidierung oder den Schlaf der langsamen Wellen (slow wave sleep). Deshalb können Durchschlafstörungen derzeit nicht gut behandelt werden.

[0318] Klinische Studien mit Wirkstoffen mit einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben bei normalen, gesunden Freiwilligen sowie bei Patienten mit Schlafstörungen und depressiven Erkrankungen zu deutlichen Verbesserungen in Bezug auf objektive und subjektive Schlafparameter geführt [A. L. Sharpley et al., Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5HT_{2A} and 5HT_{2C} Receptors, *Neuropharmacology* 33 (3/4), 467–71 (1994); A. Winokur et al., Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study, *Soc. of Biol. Psych.* 48, 75–78 (2000); und H. P. Landolt et al., Serotonin-2-Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra, *Neuropsychopharmacology* 21 (3), 455–66 (1999)).

[0319] Einige Schlafstörungen treten manchmal gemeinsam mit anderen Leiden auf, und demgemäß können diese Leiden mit Verbindungen der Formel (I) behandelt werden. Patienten, die an depressiven Erkrankungen leiden, leiden beispielsweise typischerweise auch an einer Schlafstörung, die mit Verbindungen der Formel (I) behandelt werden können. Der Einsatz eines pharmakologischen Wirkstoffs, der zwei oder mehr vorhandene oder mögliche Leiden behandelt, wie dies bei der vorliegenden Erfindung der Fall ist, ist kosteneffektiv, die Einnahme kann leichter eingehalten werden und es kommt zu weniger Nebenwirkungen als bei zwei oder mehr Wirkstoffen.

[0320] Ein Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines therapeutischen Wirkstoffs zur Verwendung bei der Behandlung von Schlafstörungen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der bei der Behandlung von zwei oder mehr Leiden von Nutzen sein kann, worin eines der Leiden eine Schlafstörung ist. Hierin beschriebene Verbindungen der vorliegenden Erfindung können alleine oder in Kombination mit einem leichten Schlafmittel (d.h. Antihistaminika) verwendet werden.

Schlafarchitektur:

[0321] Schlaf besteht aus zwei physiologischen Zuständen: dem REM-Schlaf (Abk. für engl. rapid eye movements) und dem Non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf). Der NREM-Schlaf besteht aus vier Stadien, von denen jedes durch ein kontinuierlich langsameres Hirnstrommuster gekennzeichnet, wobei ein langsameres Muster auf tieferen Schlaf hinweist. Der so genannte Delta-Schlaf, Stadium 3 und 4 des NREM-Schlafs, ist die tiefste und erfrischendste Schlafart. Viele Patienten mit Schlafstörungen sind nicht in der Lage, den erholsamen Schlaf der Stadien 3 und 4 zu erreichen. Medizinisch gesagt ist das Schlafmuster der Patienten fragmentiert, d.h. der Patient wechselt lange zwischen Stadium 1 und 2 (halbwacher Zustand) und Wachsein und verbringt wenig Zeit im Tiefschlaf. Der Begriff „fragmentierte Schlafarchitektur“ bedeutet hierin, dass ein Individuum wie etwa ein Patient mit Schlafstörungen, den Großteil der Schlafzeit in den NREM-Stadien 1 und 2 verbringt, bei denen es sich um Perioden leichteren Schlafs handelt, in denen das Individuum leicht durch externe Stimuli geweckt werden kann. Folglich durchläuft das Individuum Phasen leichten Schlafs, die durch häufiges Aufwachen während der gesamten Schlafperiode unterbrochen sind. Viele Schlafstörungen sind durch eine fragmentierte Schlafarchitektur gekennzeichnet. Beispielsweise sind viele ältere Patienten mit Schlafproblemen nicht in der Lage, lange Phasen eines tiefen, erholsamen Schlafs (NREM-Stadien 3 und 4) zu erreichen, sondern verbringen den Großteil ihrer Schlafzeit in den NREM-Stadien 1 und 2.

[0322] Im Gegensatz zur fragmentierten Schlafarchitektur steht der Begriff „Schlafkonsolidierung“ hierin für einen Zustand, in dem die Anzahl an NREM-Schlafphasen, insbesondere Stadium 3 und 4, und die Länge dieser Schlafphasen gesteigert werden, während die Anzahl und Länge an Aufwachphasen verringert werden. Im Wesentlichen wird die Architektur des Patienten mit Schlafstörungen so gefestigt, dass ein Schlafzustand mit mehr Schlafperioden und weniger Aufwachen in der Nacht erreicht wird, bei dem mehr Zeit in einem Schlaf mit langsamen Wellen (Stadien 3 und 4) verbracht und weniger zwischen Stadium 1 und 2 gependelt wird. Die beschriebenen Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind wirksam bei der Konsolidierung von Schlafmustern, sodass der Patient, der früher fragmentierten Schlaf aufwies, nun erholsamen Delta-Wellen-Schlaf über längere, gleichmäßige Perioden erreichen kann.

[0323] Wenn der Schlaf von Stadium 1 in spätere Stadien übergeht, fallen die Herzfrequenz und der Blutdruck ab, der Stoffwechsel wird langsamer, der Glucoseverbrauch nimmt ab und die Muskeln entspannen sich. Bei einer normalen Schlafarchitektur macht der NREM-Schlaf etwa 75% der gesamten Schlafzeit aus; Stadium 1 macht etwa 5–10% der gesamten Schlafzeit aus, Stadium 2 etwa 45–50%, Stadium 3 etwa 12% und Stadium 4 13–15%. Etwa 90 Minuten nach Beginn des Schlafs geht der NREM-Schlaf in die erste REM-Schlafphase der Nacht über. Die REM-Phase macht etwa 25% der gesamten Schlafzeit aus. Im Gegensatz zum NREM-Schlaf ist der REM-Schlaf durch einen hohen Puls, schnelle Atmung und hohen Blutdruck sowie andere physiologische Muster gekennzeichnet, die jenen eines aktiven Wachzustands ähnlich sind. Deshalb ist der

REM-Schlaf auch als „paradoyer Schlaf“ bekannt. Der Schlaf setzt während des NREM-Schlafs ein, was bei gesunden, jungen Erwachsenen etwa 10–20 Minuten dauert. Die vier Stadien des NREM-Schlafs und eine REM-Phase bilden einen kompletten Schlafzyklus, der während der Schlafdauer wiederholt wird, üblicherweise vier oder fünf Mal. Der zyklische Aufbau von Schlaf ist regelmäßig und zuverlässig; eine REM-Periode findet während der Nacht etwa alle 90 Minuten statt. Die erste REM-Periode ist jedoch normalerweise die kürzeste und dauert oft weniger als 10 Minuten, während spätere REM-Perioden bis zu 40 Minuten dauern können. Im Laufe des Alters nimmt die Dauer zwischen Schlafengehen und Einschlafen länger, und die Gesamtdauer des Schlafs während der Nacht nimmt ab, und zwar aufgrund von Veränderung der Schlafarchitektur, welche die Aufrechterhaltung des Schlafs sowie die Schlafqualität beeinträchtigen. Sowohl NREM- (insbesondere Stadium 3 und 4) als auch REM-Schlaf sind reduziert. Stadium 1 des NREM-Schlafs, welcher der leichteste Schlaf ist, nimmt im Laufe des Alters jedoch zu.

[0324] Wie hierin geoffenbart weisen Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch die Fähigkeit auf, die Delta-Power zu erhöhen (siehe [Fig. 28](#)). Der Begriff „Delta-Power“ steht hier für ein Maß für die Dauer der EEG-Aktivität im Bereich von 0,5 bis 3,5 Hz während eines NREM-Schlafs und wird als Maß für tieferen, erholsameren Schlaf verstanden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Delta-Power ein Maß für einen theoretischen Prozess namens Prozess S ist und im umgekehrten Verhältnis zur Schlafmenge ist, die ein Individuum während einer vorgegebenen Schlafperiode erfährt. Der Schlaf wird durch homöostatische Mechanismen geregelt; je weniger eine Person schläft, desto größer ist deshalb der Drang, zu schlafen. Es wird angenommen, dass sich der Prozess S während des Wachzustands aufbaut und während des Delta-Power-Schlafs am effizientesten entladen wird. Die Delta-Power ist ein Maß für die Stärke von Prozess S vor der Schlafperiode. Je länger man wach bleibt, desto stärker ist der Prozess S oder der Drang, zu schlafen, und desto stärker ist die Delta-Power während des NREM-Schlafs. Individuen mit Schlafstörungen haben jedoch Schwierigkeiten, den Delta-Wellen-Schlaf zu erreichen und aufrecht zu erhalten, und bauen somit einen starken Prozess S auf, den sie nur schwer während des Schafs abbauen können. Inverse 5-HT_{2A}-Agonisten, die vorklinisch und klinisch getestet wurden, ahmen die Wirkung von Schlafentzug auf die Delta-Power nach, was vermuten lässt, dass Personen mit Schlafstörungen, die mit einem inversen 5-HT_{2A}-Agonisten behandelt werden, einen tieferen, erholsameren Schlaf erreichen können. Die gleichen Wirkungen wurden auch bei derzeit auf dem Markt erhältlichen Pharmakotherapien beobachtet. Außerdem weisen derzeit auf dem Markt erhältliche Pharmakotherapien Nebenwirkungen, wie beispielsweise Nachwirkungen oder Abhängigkeit, auf, die mit dem GABA-Rezeptor in Zusammenhang gebracht werden. Inverse 5-HT_{2A}-Agonisten sind nicht auf den GABA-Rezeptor ausgerichtet, sodass diese Nebenwirkungen kein Problem darstellen.

Subjektive und objektive Bestimmung von Schlafstörungen:

[0325] Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten, zu bestimmen, ob der Beginn, die Dauer oder die Qualität von Schlaf (z.B. nichterholsamer oder erholsamer Schlaf) behindert oder verbessert wird. Ein Verfahren besteht in der subjektiven Bestimmung durch den Patienten, d.h. führt er sich nach dem Aufwachen schlaftrig oder ausgeruht. Andere Verfahren umfassen die Beobachtung des Patienten durch eine andere Person während des Schlafens, d.h. wie lange braucht der Patient zum Einschlafen, wie oft wacht der Patient in der Nacht auf, wie unruhig ist der Patient während des Schlafs usw. Ein weiteres Verfahren besteht in der objektiven Messung der Schlafstadien unter Verwendung von Polysomnographie.

[0326] Polysomnographie ist die Überwachung verschiedener elektrophysiologischer Parameter während des Schlafs und umfasst im Allgemeinen die Messung der EEG-Aktivität, der elektrookulographischen Aktivität und der elektromyographischen Aktivität sowie weitere Messungen. Diese Ergebnisse können zusammen mit den Beobachtungen nicht nur die Schlaflatenz (Zeit bis zum Einschlafen), sondern auch die Schlafkontinuität (Gesamtverhältnis zwischen Schlaf und Wachzustand) und die Schlafkonsolidierung (Prozent Schlafzeit während des Delta-Wellen- oder Erholungsschlafs) bestimmen, welche die Qualität von Schlaf angeben können.

[0327] Es gibt fünf unterschiedliche Schlafstadien, die durch Polysomnographie gemessen werden können: der REM-Schlaf (Abk. für engl. rapid eye movement) und vier Stadien des NREM-Schlafs (non rapid eye movement) (Stadium 1, 2, 3 und 4). Stadium 1 des NREM-Schlafs ist ein Übergang vom Wachzustand zum Schlaf und macht bei gesunden Erwachsenen etwa 5% der Zeit aus, die im Schlaf verbracht wird. Stadium 2 des NREM-Schlafs, das durch bestimmte EEG-Wellenformen (Schlafspindeln und K-Komplexe) gekennzeichnet ist, macht etwa 50% der Schlafzeit aus. Stadium 3 und 4 des NREM-Schlafs (gemeinsam auch als Schlaf der langsamen Wellen und Delta-Wellen-Schlaf bekannt) stellen den tiefsten Schlaf dar und machen etwa 10–20% der Schlafzeit aus. Der REM-Schlaf, bei dem die meisten lebhaften Träume stattfinden, machen etwa 20–25% des gesamten Schlafs aus.

[0328] Diese Schlafstadien weisen eine charakteristische zeitliche Einteilung über die Nacht auf. NREM-Stadium 3 und 4 finden meist im ersten Drittel bis zur ersten Hälfte der Nacht statt und werden bei Schlafentzug länger. REM-Schlaf findet periodisch während der ganzen Nacht statt. Abwechselnd mit dem NREM-Schlaf etwa alle 80–100 Minuten. REM-Schlafperioden werden gegen den Morgen hin länger. Der Schlaf des Menschen verändert sich im Laufe des Lebens auf charakteristische Weise. Nach einer relativen Stabilität mit viel Schlaf mit langsamem Wellen während der Kindheit und der frühen Jugend nimmt die Schlafkontinuität und -tiefe während des Erwachsenenalters ab. Diese Verschlechterung zeigt sich durch mehr Wachzustände und Stadium-1-Schlaf sowie weniger Stadium-3- und Stadium-4-Schlaf.

[0329] Außerdem können die Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Schlafstörungen von Nutzen sein, die durch übermäßige Schläfrigkeit am Tag gekennzeichnet sind, wie z.B. Narkolepsie. Inverse Agonisten, wie z.B. der Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptor, verbessern die Qualität des Schlafs in der Nacht, wodurch die übermäßige Schläfrigkeit am Tag verringert werden kann.

[0330] Demgemäß ist hierin auch die therapeutische Anwendung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung von Schlafstörungen beschrieben. Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind starke inverse Agonisten am Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptor und wirksam bei der Behandlung von Schlafstörungen, indem sie eines oder mehrere der Folgenden fördern: Verringerung der Latenzzeit beim Einschlafen (Maß für den Schlafeinsatz), Verringerung der Häufigkeit des Aufwachens in der Nacht und Verlängerung der Dauer des Delta-Wellen-Schlafs (Maß für die Verbesserung der Schlafqualität und die Schlafkonsolidierung), ohne Auswirkungen auf den REM-Schlaf. Außerdem sind Verbindungen der vorliegenden Erfindung entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Schlafmitteln, wie z.B. Antihistaminika, wirksam.

6. Mit Diabetes in Zusammenhang stehende Pathologien:

[0331] Obwohl Hyperglykämie die Hauptursache für die Pathogenese von diabetischen Komplikationen, wie z.B. diabetische periphere Neuropathie (DPN), diabetische Nephropathie (DN) und diabetische Retinopathie (DR), ist, wurde herausgefunden, dass auch erhöhte Plasma-Serotonin-Konzentration bei Diabetes-Patienten eine Rolle beim Fortschreiten der Krankheit spielt (M. H. Pietraszek et al., Thrombosis Res. 66 (6), 765–74 (1992); und J. Andrzejewska-Buczko et al., Klein. Zczna. 98 (2), 101–4 (1996)). Es wird angenommen, dass Serotonin bei Vasospasmus und erhöhter Plättchenaggregationsfähigkeit eine Rolle spielt. Eine Verbesserung der mikrovaskulären Durchblutung kann diabetische Komplikationen lindern.

[0332] In einer kürzlichen Studie verwendeten Cameron und Cotter, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 367 (6), 607–14 (Jun. 2003) ein 5HT_{2A}-Antagonist-Versuchsmedikament AT-1015 und andere nicht spezifische 5HT_{2A}-Antagonisten, einschließlich Ritanserin und Sarpogrelat. In diesen Studien wurde herausgefunden, dass alle drei Arzneimittel eine deutliche Korrektur (82,6–99,7%) eines 19,8%igen motorischen Ischium-Leitungsdefizits bei diabetischen Ratten bewirkten. Gleichzeitig wurden eine 44,7%ige und 14,9%ige Reduktion der endoneuralen Ischium-Durchblutung erreicht und die sensorische Nervus-saphenus-Leitgeschwindigkeit wurde komplett umgekehrt.

[0333] In einer separaten Patientenstudie wurde Sarpogrelat in Bezug auf die Prävention der Entwicklung oder des Fortschreitens von diabetischer Nephropathie beurteilt (T. Takahashi et al., Diabetes Res. Clin. Pract. 58 (2), 123–9 (Nov. 2002). In der 24-monatigen Versuchsbehandlung verringerte Sarpogrelat den Albuminausscheidungswert durch Urin deutlich.

7. Glaukom

[0334] Eine topische okulare Verabreichung von 5-HT2-Rezeptor-Antagonisten führte bei Affen (Chang et al., J. Ocul. Pharmacol. 1, 137–147 (1985)) und Menschen (Mastropasqua et al., Acta Ophthalmol. Scand. Suppl. 224, 24–25 (1997)) zu einer Verringerung des intraokulären Drucks, was auf die Nützlichkeit ähnlicher Verbindungen, wie z.B. inversen 5-HT_{2A}-Agonisten, bei der Behandlung von erhöhtem intraokulärem Druck, der bei Glaukomen auftritt, hinweist. Es wurde nachgewiesen, dass die 5-HT2-Rezeptor-Antagonisten Ketanserin (Mastophasqua, w.o.) und Sarpogrelat (Takenaka et al., Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 36, 734 (1995)) den intraokulären Druck bei Glaukom-Patienten deutlich senken.

Repräsentative Verfahren der Erfindung:

[0335] Hierin sind Verfahren zur Modulation der Aktivität eines 5HT_{2A}-Serotoninrezeptors durch Kontaktieren des Rezeptors mit einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer

pharmazeutischen Zusammensetzung beschrieben.

[0336] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Individuum umfassen, das diese benötigt.

[0337] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer Indikation, die aus der aus koronaren Herzkrankheiten, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, Angina, Schlaganfall und Vorhofflimmern bestehenden Gruppe ausgewählt ist, in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0338] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Reduzierung des Risikos von Blutgerinnungsbildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0339] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Reduzierung des Risikos von Blutgerinnungsbildung bei einem Individuum, das an Vorhofflimmern leidet, beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0340] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Asthma in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0341] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Asthmasymptoms in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt.

[0342] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Agitiertheit oder Symptomen davon in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist das Individuum ein kognitiv intaktes älteres Individuum.

[0343] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Agitiertheit oder Symptomen davon in einem an Demenz leidenden Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfasst, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen degenerative Erkrankung des Nervensystems zurückzuführen. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf Erkrankungen zurückzuführen, die sich auf die Blutgefäße auswirken. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen Schlaganfall zurückzuführen oder Multiinfarktdemenz.

[0344] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Individuums beschrieben, an zumindest einer der Indikationen leidet, die aus der aus Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierten Psychosen, exzitativen Psychosen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, manischen Erkrankungen, organischen oder nicht näher bezeichneten Psychosen, psychotischen Störungen, Psychosen, akuter Schizophrenie, chronischer Schizophrenie und nicht näher bezeichneter Schizophrenie bestehenden Gruppe ausgewählt sind, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0345] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eines Individuums mit früh-kindlichem Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0346] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Schizophrenie in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0347] Außerdem sind hierin Prophylaxe- oder Behandlungsverfahren zur Linderung negativer Symptome von Schizophrenie beschrieben, die durch die Verabreichung von Haloperidol an ein an Schizophrenie leidenden Individuum induziert werden, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Individuum umfassen, das diese benötigt. In einigen Ausführungsformen werden das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in separaten Dosierungsformen verabreicht. In einigen Ausführungsformen werden das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform verabreicht.

[0348] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) Schlafstörung in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an ein Individuum umfassen, das diese benötigt.

[0349] In einigen Ausführungsformen ist die Schlafstörung Dyssomnie. In einigen Ausführungsformen ist die Dyssomnie aus der aus psychophysiologischer Insomnie, Schlafwahrnehmungsstörung, idiopathischer Insomnie, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, dem zentralen Schlafapnoesyndrom, dem zentralen alveolären Hypoventilationssyndrom, periodischer Bewegung der Glieder, dem Syndrom der unruhigen Beine, mangelhafter Schlafhygiene, umgebungsbedingter Schlafstörung, höhenbedingter Schlafstörung, Anpassungsschwierigkeiten, Schlafmangelsyndrom, Schlafstörung bei Fehlen fester Schlafzeiten, Einschlaf-Assoziationsproblemen, Schlafstörung mit Zwang zum Essen und Trinken, Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit, Schlafstörung bei Stimulanzenabhängigkeit, Schlafstörung bei Alkoholabhängigkeit, toxisch induzierte Schlafstörung, Schlafstörung bei Zeitzonenwechsel (Jet lag), Schlafstörung bei Schichtarbeit, unregelmäßiges Schlaf-Wachmuster, dem Syndrom der verzögerten Schlafphase, dem Syndrom der vorverlagerten Schlafphase und der Schlaf-Wachstörung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0350] In einigen Ausführungsformen ist die Schlafstörung Parasomnie. In einigen Ausführungsformen ist die Parasomnie aus der aus Aufwachstörungen, Schlafwandeln und Pavor nocturnus, stereotypen Bewegungsabläufen im Schlaf, Einschlafzuckungen, Schlaf sprechen und nächtlichen Wadenkrämpfen bestehenden Gruppe ausgewählt. In einigen Ausführungsformen ist die Schlafstörung durch übermäßige Schläfrigkeit am Tag, wie z.B. Narkolepsie, gekennzeichnet.

[0351] In einigen Ausführungsformen hängt die Schlafstörung mit einer medizinischen oder psychiatrischen Störung zusammen. In einigen Ausführungsformen sind die medizinischen oder psychiatrischen Störungen aus der aus Psychosen, depressiven Erkrankungen, Angsterkrankungen, Panikerkrankungen, Alkoholabhängigkeit, degenerativen Hirnerkrankungen, Demenz, Parkinsonismus, letaler familiärer Insomnie, schlafbezogener Epilepsie, elektrischem Status epilepticus im Schlaf, schlafgebundenen Kopfschmerzen, Schlafkrankheit, nächtlicher kardialer Ischämie, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, schlafgebundenem Asthma, schlafgebundenem gastroösophagealem Reflux, peptischem Ulkus, dem Fibrisis-Syndrom, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Fibromyalgie und postoperativen Schlafstörungen bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0352] Außerdem sind hierin Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) mit Diabetes in Zusammenhang stehenden Störung in einem Individuum beschrieben, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung an das Individuum umfassen, das diese benötigt.

[0353] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung diabetische periphere Neuropathie.

[0354] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung diabetische Nephropathie.

[0355] In einigen Ausführungsformen ist die mit Diabetes in Zusammenhang stehende Störung Retinopathie.

[0356] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, welche das Vermischen einer Verbindung gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0357] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung.

[0358] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Thrombozytenaggregation ist.

[0359] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung aus der aus koronaren Herzkrankheiten, Herzinfarkt, transitorischen ischämischen Attacken, Angina, Schlaganfall und Vorhofflimmern bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0360] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Blutgerinnselfbildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum ist.

[0361] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Blutgerinnselfbildung in einem Individuum ist, das an Vorhofflimmern leidet.

[0362] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Asthma ist.

[0363] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung ein Asthmasymptom ist.

[0364] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Agitiertheit oder ein Symptom davon in einem Individuum ist. In einigen Ausführungsformen ist das Individuum ein kognitiv intaktes älteres Individuum.

[0365] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung Agitiertheit oder ein Symptom davon in einem Individuum ist, das an Demenz leidet. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf eine degenerative Erkrankung des Nervensystems zurückzuführen. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körperdemenz, Parkinson-Syndrom oder Huntington-Chorea. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf Erkrankungen zurückzuführen, die sich auf die Blutgefäße auswirken. In einigen Ausführungsformen ist die Demenz auf einen Schlaganfall zurückzuführen oder Multiinfarktdemenz.

[0366] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung aus der aus Verhaltensstörungen, medikamenteninduzierten Psychosen, exzitativen Psychosen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, manischen Erkrankungen, organischen oder nicht näher bezeichneten Psychosen, psychoti-

schen Störungen, Psychosen, akuter Schizophrenie, chronischer Schizophrenie und nicht näher bezeichneter Schizophrenie bestehenden Gruppe ausgewählt ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0367] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung frühkindlicher Autismus, Huntington-Chorea oder Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer Chemotherapie oder von chemotherapeutischen Antikörpern ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0368] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, welche weiters die Verwendung eines Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten umfasst, worin die Störung Schizophrenie ist. In einigen Ausführungsformen ist der Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Haloperidol.

[0369] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin die Störung ein oder mehrere negative Symptome von durch die Verabreichung von Haloperidol induzierter Schizophrenie umfasst.

[0370] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in separaten Dosierungsformen verabreicht werden.

[0371] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, worin das Haloperidol und die Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung in Einzeldosisform verabreicht werden.

[0372] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder Tierkörpers durch eine Therapie.

[0373] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung, wie sie hierin beschrieben ist, eines menschlichen oder Tierkörpers durch eine Therapie.

[0374] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) Schlafstörung, wie sie hierin beschrieben ist, eines menschlichen oder Tierkörpers durch eine Therapie.

[0375] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen gemäß einer der hierin beschriebenen Ausführungsformen zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation im menschlichen oder Tierkörper durch eine Therapie.

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

[0376] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere der hierin beschriebenen Verbindungen und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger umfasst. Einige Ausführungsformen betreffen pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0377] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche das Vermischen zumindest einer Verbindung gemäß einer der hierin geoffneten Ausführungsformen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0378] Formulierungen können durch ein beliebiges geeignetes Verfahren hergestellt werden, typischerweise

werden sie jedoch durch gleichmäßiges Vermischen der aktiven Verbindungen) mit Flüssigkeiten oder fein verteilten festen Trägern oder beidem in den gewünschten Anteilen und dann, falls erforderlich, Formen des resultierenden Gemischs zu einer gewünschten Gestalt hergestellt.

[0379] Herkömmliche Exzipienten, wie z.B. Bindemittel, Füllstoffe, akzeptable Benetzungsmittel, Tablettiergleitmittel und Abbaumittel, können in Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung verwendet werden. Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können in Form von Lösungen, Emulsionen, wässrigen oder ölichen Suspensionen und Sirups vorliegen. Alternativ dazu können die oralen Präparate in Form von Trockenpulver vorliegen, das vor der Verwendung mit Wasser oder einem anderen geeigneten flüssigen Vehikel zur ursprünglichen Konzentration verdünnt werden kann. Weitere Additive, wie z.B. Suspensionsmittel oder Emulgatoren, nichtwässrige Vehikel (einschließlich Speiseölen), Konservierungsstoffe und Geschmacks- und Farbstoffe können ebenfalls zu den flüssigen Präparaten zugesetzt werden. Parenterale Dosierungsformen können hergestellt werden, indem die Verbindung der Erfindung in einem geeigneten flüssigen Vehikel gelöst wird und die Lösung vor der Abfüllung und Versiegelung in einer geeigneten Phiole oder Ampulle sterilfiltriert wird. Dies sind nur einige Beispiele für die vielen geeigneten Verfahren, die auf dem Gebiet der Erfindung zur Herstellung von Dosierungsformen bekannt sind.

[0380] Eine Verbindung der vorliegenden Erfindung kann unter Verwendung von auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannten Verfahren zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger, die nicht hierin genannt sind, sind auf dem Gebiet der Erfindung bekannt; siehe beispielsweise Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins (Hrsg.: A. R. Gennaro et al.) (2000)).

[0381] Obwohl es möglich ist, dass eine zur Prophylaxe oder Behandlung bestimmte Verbindung der Erfindung in einer alternativen Verwendung als rohe oder reine Chemikalie verabreicht wird, liegt die Verbindung oder der aktive Bestandteil jedoch vorzugsweise als pharmazeutische Formulierung oder Zusammensetzung vor, die weiters einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0382] Die Erfindung stellt außerdem pharmazeutische Formulierungen bereit, die eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern davon und/oder prophylaktischen Bestandteilen umfassen. Der/die Träger muss/müssen in dem Sinne „annehmbar“ sein, dass er/sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und für den Rezipienten nicht allzu schädlich sind.

[0383] Pharmazeutische Formulierungen umfassen solche, die zur oralen, rektalen, nasalen, topischen (einschließlich bukalen und sublingualen), vaginalen oder parenteralen (einschließlich intramuskulären, subkutanen und intravenösen) Verabreichung geeignet sind oder in einer Form vorliegen, die zur Verabreichung durch Inhalation, Insufflation oder ein transdermales Pflaster geeignet sind. Transdermale Pflaster geben ein Arzneimittel mit geregelter Geschwindigkeit ab, indem das Arzneimittel auf effiziente Weise und mit minimaler Verschlechterung des Arzneimittels zur Absorption angeboten wird. Typischerweise umfassen transdermale Pflaster eine undurchlässige Grundschicht, eine einzelnen druckempfindlichen Kleber und eine abnehmbare Schutzschicht mit einer abzulösenden Bahn. Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung sind Verfahren, die zur Herstellung eines transdermalen Pflasters mit auf den Bedürfnissen des Arztes gewünschter Wirksamkeit geeignet sind, bekannt.

[0384] Die Verbindungen der Erfindung können also zusammen mit einem herkömmlichen Adjuvans, Träger oder Verdünner in die Form von pharmazeutischen Formulierungen gebracht und zu Einheitsdosierungen verarbeitet werden, und in dieser Form können sie als Feststoffe, wie z.B. Tabletten oder gefüllte Kapseln, oder Flüssigkeiten, wie z.B. Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere, Gele oder damit gefüllte Kapseln, vorliegen, die alle zur oralen Verwendung bestimmt sind, oder in Form von Zäpfchen zur rektalen Verabreichung; oder in Form von sterilen injizierbaren Lösungen zur parenteralen (einschließlich subkutanen) Verwendung. Solche pharmazeutische Zusammensetzungen und Einheitsdosierungsformen daraus können herkömmliche Bestandteile in herkömmlichen Anteilen enthalten, mit oder ohne zusätzliche(n) aktive(n) Verbindungen oder Bestandteile(n), und solche Einheitsdosierungsformen können auch beliebige geeignete wirksame Mengen des aktiven Bestandteils entsprechend des gewünschten Tagesdosisbereichs, der eingesetzt werden soll, enthalten.

[0385] Zur oralen Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung in Form von beispielsweise einer Tablette, Kapsel, Suspension oder Flüssigkeit vorliegen. Die pharmazeutische Zusammensetzung liegt vorzugsweise in Form einer Dosierungseinheit vor, die eine bestimmte Menge des aktiven Bestandteils um-

fasst. Beispiele für solche Dosierungseinheiten sind Kapseln, Tabletten, Pulver, Granulate oder Suspensionen mit herkömmlichen Additiven, wie z.B. Lactose, Mannit, Maisstärke oder Gelatine; mit Abbaumitteln, wie z.B. Maisstärke, Kartoffelstärke oder Natriumcarboxymethylcellulose; und mit Gleitmitteln, wie z.B. Talk oder Magnesiumstearat. Der aktive Bestandteil kann auch durch Injektion als Zusammensetzung verabreicht werden, in der beispielsweise Kochsalzlösung, Dextrose oder Wasser als geeigneter pharmazeutisch annehmbarer Träger eingesetzt werden kann.

[0386] Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder ein Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon können als aktive Bestandteile in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, insbesondere als 5-HT_{2A}-Rezeptormodulatoren. Der Begriff „aktiver Bestandteil“ ist im Zusammenhang mit einer „pharmazeutischen Zusammensetzung“ definiert und steht für eine Komponente einer pharmazeutischen Zusammensetzung, welche die primäre pharmakologische Wirkung bereitstellt, im Gegensatz zu einem „inaktiven Bestandteil“, der im Allgemeinen keine pharmazeutische Wirkung bringt.

[0387] Bei Verwendung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann die Dosis innerhalb großer Bereiche variieren, und üblicherweise wird sie vom Arzt in jedem einzelnen Fall an die individuellen Bedingungen angepasst. Sie hängt beispielsweise von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit, vom Zustand des Patienten, von der eingesetzten Verbindung oder davon ab, ob ein akuter oder chronischer Krankheitszustand behandelt werden oder eine Prophylaxe durchgeführt werden soll oder ob zusätzlich zur vorliegenden Erfindung weitere aktive Verbindungen verabreicht werden sollen. Repräsentative Dosen der vorliegenden Erfindung umfassen etwa 0,001 mg bis etwa 5000 mg, etwa 0,002 mg bis etwa 2500 mg, etwa 0,001 mg bis etwa 1000 mg, 0,001 mg bis etwa 500 mg, 0,001 mg bis etwa 250 mg, etwa 0,001 mg bis 100 mg, etwa 0,001 mg bis etwa 50 mg und etwa 0,001 mg bis etwa 25 mg. Über den Tag können mehrere Dosen verabreicht werden, vor allem wenn anscheinend relativ große Mengen benötigt werden, beispielsweise 2, 3 oder 4 Dosen. Je nach Individuum und Einschätzung des Arztes oder Betreuers kann es notwendig sein, die hierin beschriebenen Dosen nach oben oder unten abzuändern.

[0388] Die Menge des aktiven Bestandteils oder eines aktiven Salzes oder Derivats davon, die zur Behandlung erforderlich ist, variiert nicht nur mit dem gewählten Salz sondern auch mit dem Verabreichungsweg, der Art des zu behandelnden Leidens und dem Alter und Zustand des Patienten und unterliegt letztendlich dem Ermessen des Arztes. Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung wissen im Allgemeinen, wie in einem Modellsystem, typischerweise einem Tiermodell, erhaltene In-vivo-Daten auf ein anderes, wie z.B. einen Menschen, extrapoliert werden. In manchen Fällen basieren diese Extrapolierungen lediglich auf dem Gewicht des Tiermodells im Vergleich zu einem anderen, wie z.B. einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, aber häufiger basieren diese Extrapolierungen nicht nur auf dem Gewicht sondern umfassen verschiedene Faktoren. Repräsentative Faktoren umfassen Art, Alter, Gewicht, Geschlecht, Ernährung und medizinischen Zustand des Patienten, die Schwere der Krankheit, den Verabreichungsweg, pharmakologische Überlegungen, wie z.B. Aktivitäts-, Wirksamkeits-, Pharmakokinetik- und Toxikologieprofile der jeweils verwendeten Verbindung, ob ein Arzneimittelzuführsystem verwendet wird, ob ein akuter oder chronischer Krankheitszustand behandelt oder eine Prophylaxe durchgeführt wird oder ob zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung weitere aktive Verbindungen verabreicht werden und diese als Teil einer Arzneimittelneimittelkombination verabreicht werden. Das Dosierungsschema zur Behandlung einer Krankheit mit den Verbindungen und/oder Zusammensetzungen dieser Erfindung wird in Übereinstimmung mit verschiedenen Faktoren gewählt, wie sie oben beschrieben sind. Somit kann das tatsächlich angewendete Dosierungsschema stark variieren und von einem bevorzugten Dosierungsschema abweichen, wobei Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung erkennen werden, dass Dosierungen und Dosierungsschemata außerhalb dieser typischen Bereiche getestet und, falls angebracht, in den Verfahren dieser Erfindung verwendet werden können.

[0389] Die gewünschte Dosis wird am besten in einer Einzeldosis oder als geteilte Dosen, die in geeigneten Abständen, beispielsweise in zwei, drei, vier oder mehr Subdosen pro Tag, verabreicht werden. Die Subdosis selbst kann weiter unterteilt werden, beispielsweise in eine Reihe von diskreten, lose beabstandeten Verabreichungen. Die tägliche Dosis kann, vor allem wenn anscheinend relativ große Mengen erforderlich sind, in mehrere Teilverabreichungen unterteilt werden. Falls angemessen kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich sein, die angegebenen Tagesdosis nach oben oder unten abzuändern.

[0390] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in verschiedensten oralen und parenteralen Dosierungsformen verabreicht werden. Für Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung wird offensichtlich sein, dass die folgenden Dosierungsformen als aktiven Bestandteil entweder eine Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen kann.

[0391] Zu Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann ein geeigneter pharmazeutisch annehmbarer Träger entweder fest, flüssig oder ein Gemisch aus beiden sein. Feste Präparate umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Gelatinekapseln, Stärkekapseln, Zäpfchen und dispergierbare Granulate. Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die auch als Verdünner, Geschmacksstoffe, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspensionsmittel, Bindemittel, Konserverungsstoffe, Tablettenabbaumittel oder Einkapselungsmaterial dienen können.

[0392] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der in einem Gemisch mit dem fein verteilten aktiven Bestandteil vorliegt.

[0393] In Tabletten ist der aktive Bestandteil mit dem Träger mit der notwendigen Bindefähigkeit in geeigneten Anteilen vermischt und zur gewünschten Form und Größe gepresst.

[0394] Die Pulver und Tabletten können unterschiedliche Prozentsätze der aktiven Verbindung enthalten. Eine repräsentative Menge in einem Pulver oder einer Tablette kann 0,5 bis 90 Prozent der aktiven Verbindung enthalten; Fachleute wissen jedoch, wann Mengen außerhalb dieses Bereichs erforderlich sind. Geeignete Träger für Pulver und Tabletten sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talc, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein tiefschmelzendes Wachs und Kakaobutter. Der Begriff „Präparat“ umfasst die Formulierung der aktiven Verbindung mit einem Einkapselungsmaterial als Träger, das eine Kapsel bereitstellt, in welcher der aktive Bestandteil, mit oder ohne Träger, von einem Träger umgeben ist, der so gemeinsam damit eingesetzt wird. Gleichermaßen sind auch Stärkekapseln und Pastillen eingeschlossen. Tabletten, Pulver, Gelatinekapseln, Pillen, Stärkekapseln und Pastillen können als zur oralen Verabreichung geeignete feste Formen verwendet werden.

[0395] Zur Herstellung von Zäpfchen wird zuerst ein tiefschmelzendes Wachs, wie z.B. ein Gemisch aus Fett-säureglyceriden oder Kakaobutter, geschmolzen und dann wird der aktive Bestandteil homogen darin dispergiert, beispielsweise durch Rühren. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen mit geeigneter Größe gegossen, abkühlen gelassen und so verfestigt.

[0396] Formulierungen, die zur vaginalen Verabreichung geeignet sind, können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays vorliegen, die neben dem aktiven Bestandteil auch Träger umfassen, die auf dem Gebiet der Erfindung als geeignet bekannt sind.

[0397] Flüssige Präparate umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, beispielsweise Wasser- oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen. Flüssige parenterale Injektionspräparate können beispielsweise als Lösungen in einer wässrigen Polyethylenglykol-Lösungen formuliert werden. Injizierbare Präparate, beispielsweise sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen, können beispielsweise gemäß dem Stand der Technik unter Verwendung von geeigneten Dispersions- oder Benetzungsmitteln und Suspensionsmitteln formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungs- oder Lösungsmittel, wie z.B. eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Zu den annehmbaren Vehikeln und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, gehören Wasser, Ringer-Lösungen und isotonische Natriumchloridlösungen. Außerdem sind sterile, gehärtete Öle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium geeignet. Zu diesem Zweck kann jedes beliebige blonde gehärtete Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Weiters finden Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure, bei der Herstellung von Injektionspräparaten Anwendung.

[0398] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können so zur parenteralen Verabreichung (z.B. durch Injektion, beispielsweise Bolusinjektion oder kontinuierliche Injektion) formuliert und in Einheitsdosisform in Ampullen, vorgefüllten Spritzen, Infusionen mit kleinem Volumen oder Mehrfachdosisbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel bereitgestellt werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in verschiedenen Formen, beispielsweise als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln, vorliegen und können Formulierungsmittel, wie z.B. Suspensions-, Stabilisierungs- und/oder Dispersionsmittel, enthalten. Alternativ dazu kann der aktive Bestandteil in Pulverform vorliegen, die durch aseptische Isolation eines sterilen Feststoffs oder durch Gefriertrocknen aus einer Lösung, erhalten wird und vor der Verwendung mit einem geeigneten Vehikel, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, auf die ursprünglichen Konzentration verdünnt wird.

[0399] Wässrige Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können durch Lösen oder Suspender der aktiven Komponente in Wasser und, falls gewünscht, Zusetzen geeigneter Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel hergestellt werden.

[0400] Wässrige Suspensionen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können durch Dispergieren der fein verteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie z.B. natürlichen oder synthetischen Kautschuks, Harzen, Methycellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder anderen allgemein bekannten Suspensionsmitteln, hergestellt werden.

[0401] Auch feste Präparate, die kurz vor ihrer Verwendung in flüssige Präparate zur oralen Verabreichung übergeführt werden sollen, sind eingeschlossen. Solche flüssigen formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Präparate können neben der aktiven Komponente auch Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispersionsmittel, Verdickungsmittel und Löslichmacher umfassen.

[0402] Zur topischen Verabreichung auf der Epidermis können die Verbindungen der Erfindung als Salben, Cremes oder Lotionen oder als transdermale Pflaster formuliert werden.

[0403] Salben und Cremes können beispielsweise mit einer wässrigen oder öligen Basis hergestellt werden, zu der ein geeignetes Verdickungsmittel und/oder Geliermittel zugesetzt wird. Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Basis formuliert werden und umfassen im Allgemeinen auch einen oder mehrere Emulgatoren, Stabilisatoren, Dispersionsmittel, Verdickungsmittel oder Farbstoffe.

[0404] Formulierungen, die zur topischen Verabreichung im Mund geeignet sind, umfassen Pastillen, die den Wirkstoff in einer Basis mit Geschmack umfassen, üblicherweise Saccharose oder Akaciengummi oder Tragant; Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer inerten Basis, wie z.B. Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akaciengummi, umfassen; und Mundwasser, die den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger umfassen.

[0405] Lösungen oder Suspensionen werden durch herkömmliche Mittel direkt in der Nasenhöhle eingesetzt, beispielsweise mithilfe eines Tropfers, einer Pipette oder eines Sprays. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisform bereitgestellt werden. Im letzteren Fall kann diese mithilfe eines Tropfers oder eine Pipette erreicht werden, indem dem Patienten ein geeignetes, vorbestimmtes Volumen der Lösung oder Suspension verabreicht wird. Im Falle eines Sprays kann diese beispielsweise mithilfe eines Dosierzerstäubungspumpsprays erreicht werden.

[0406] Die Verabreichung über die Atemwege kann auch mithilfe einer Aerosol-Formulierung erreicht werden, in welcher der aktive Bestandteil in einer unter Druck stehenden Verpackung und mit einem geeigneten Treibmittel bereitgestellt wird. Wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, als Aerosole verabreicht werden, beispielsweise als nasale Aerosole oder durch Inhalation, kann dies beispielsweise mithilfe eines Sprays, eines Zerstäubers, eines Pumpzerstäubers, eines Inhalationsgeräts, eines Dosierinhalators oder eines Trockenpulverinhalators erfolgen. Pharmazeutische Formen zur Verabreichung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Aerosol können durch Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannte Verfahren hergestellt werden. Bei ihrer Herstellung können beispielsweise Lösungen oder Dispersionen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Wasser, Wasser/Akkohol-Gemischen oder geeigneten Kochsalzlösungen mit herkömmlichen Additiven, z.B. Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsstoffen, Absorptionsverstärkern zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit, Löslichmachern, Dispersionsmitteln und, falls geeignet, herkömmlichen Treibmitteln, wie beispielsweise Kohlendioxid, FCKWs, wie z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan oder Dichlortetrafluorethan, verwendet werden. Das Aerosol enthält normalerweise auch ein Tensid, wie z.B. Lecithin. Die Arzneimitteldosis kann durch die Bereitstellung eines Dosierventils geregelt werden.

[0407] In Formulierungen, die zur Verabreichung über die Atemwege bestimmt sind, einschließlich intranasaler Formulierungen, weist die Verbindung normalerweise eine geringe Teilchengröße auf, beispielsweise im Bereich von 10 µm oder weniger. Solch eine Teilchengröße kann durch auf dem Gebiet der Erfindung bekannte Mittel erhalten werden, beispielsweise durch Mikronisierung. Falls erwünscht können Formulierungen verwendet werden, die auf eine verzögerte Freisetzung des aktiven Bestandteils ausgerichtet sind.

[0408] Alternativ dazu können die aktiven Bestandteile in Form eines Trockenpulvers bereitgestellt werden, beispielsweise als Pulvergemisch der Verbindung in einer geeigneten Pulverbasis, beispielsweise Lactose, Stärke, Stärkederivaten, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon (PVP). Am besten bildet der Pulverträger in der Nasenhöhle ein Gel. Die Pulverzusammensetzung kann in Einheitsdosisform bereitgestellt werden, beispielsweise in Kapseln aus z.B. Gelatine oder Blisterpackungen, aus denen das Pulver mithilfe eines Inhalators verabreicht wird.

[0409] Die pharmazeutischen Präparate liegen vorzugsweise in Einheitsdosisform vor. In solch einer Form wird das Präparat in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheitsdosisform kann einverpacktes Präparat sein, wobei die Verpackung drei diskrete Mengen des Präparats enthält, wie beispielsweise verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen. Außerdem kann die Einheitsdosisform eine Kapsel, Tablette, Stärkekapsel oder Pastille selbst sein, oder sie kann eine geeignete Anzahl davon in verpackter Form umfassen.

[0410] Tabletten oder Kapseln zur oralen Verabreichung und Flüssigkeiten zur intravenösen Verabreichung sind bevorzugte Zusammensetzungen.

[0411] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gegebenenfalls als pharmazeutisch annehmbare Salze vorliegen, einschließlich pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze, die aus pharmazeutisch annehmbaren, nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Repräsentative Säuren umfassen Essig-, Benzolsulfon-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethensulfon-, Dicarboxylic-, Ameisen-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Hippur-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malic-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Oxal-, Pamo-, Panthothen-, Phosphor-, Bernstein-, Sulfur-, Wein-, Oxal- und p-Toluolsulfonsäure, wie etwa die im Journal of Pharmaceutical Science 66, 2 (1977) angeführten pharmazeutisch annehmbaren Salze.

[0412] Die Säureadditionssalze können als direkte Produkte der Synthese einer Verbindung erhalten werden. Alternativ dazu kann die freie Base in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, das die geeignete Säure enthält, und das Salz wird isoliert, indem das Lösungsmittel abgedampft wird oder das Salz und das Lösungsmittel auf andere Weise getrennt werden. Die Verbindungen dieser Erfindung können Solvate mit herkömmlichen niedermolekularen Lösungsmitteln bilden, indem Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung bekannte Verfahren verwendet werden.

[0413] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in „Prodrugs“ übergeführt werden. Der Begriff „Prodrug“ bezieht sich auf Verbindungen, die mit spezifischen chemischen Gruppen, die auf dem Gebiet der Erfindung bekannt sind, modifiziert wurden und bei der Verabreichung an ein Individuum eine Biotransformation durchlaufen, um die Stammverbindung zu ergeben. Prodrugs können so als Verbindungen der Erfindung betrachtet werden, die eine oder mehrere spezialisierte nichttoxische Schutzgruppen aufweisen, die nur vorübergehend eingesetzt werden, um eine Eigenschaft der Verbindung zu verändern oder zu eliminieren. In einem allgemeinen Aspekt wird der Ansatz der „Prodrugs“ verwendet, um die orale Absorption zu erleichtern. Eine eingehende Erläuterung findet sich in T. Higuchi und v. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery System, A. C. S. Symposium Series, Bd. 14; und in Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, Hrsg., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

[0414] Einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfassen ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für eine „Kombinationstherapie“, welche das Vermischen zumindest einer Verbindung gemäß einer der hierin geoffenbarten Ausführungsformen mit zumindest einem hierin beschriebenen, bekannten pharmazeutischen Wirkstoff und einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0415] Es gilt anzumerken, dass bei Verwendung der 5-HT_{2A}-Rezeptormodulatoren als aktive Bestandteile in einer pharmazeutischen Zusammensetzung diese nicht nur zur Anwendung beim Menschen, sondern auch bei anderen Säugetieren bestimmt sind.

[0416] Tatsächlich legen kürzliche Fortschritte im Bereich der Tiermedizin Überlegungen in Bezug auf die Verwendung von Wirkstoffen, wie z.B. 5-HT_{2A}-Rezeptormodulatoren, für die Behandlung einer 5-HT_{2A}-vermittelten Krankheit oder Störung bei Haustieren (z.B. Katzen und Hunden) und Nutztieren (z.B. Kühen, Hühnern, Fischen usw.) nahe. Für Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung wird die Nützlichkeit solcher Verbindungen in diesen Bereichen offensichtlich sein.

WEITERE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

[0417] Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung betrifft radioaktiv markierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die nicht nur in Bildgebungsverfahren unter Verwendung von radioaktiven Substanzen, sondern auch in Tests, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*, zur Lokalisierung und Quantifizierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors in Gewebeproben, einschließlich menschlicher, und zur Identifikation von 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden durch Hemmung der Bindung einer radioaktiv markierten Verbindung verwendet werden. Ein weiteres Ziel der vorliegen-

den Erfindung besteht in der Entwicklung neuer 5-HT_{2A}-Rezeptortests, die solche radioaktiv markierten Verbindungen umfassen.

[0418] Die vorliegende Erfindung umfasst isotopisch markierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Eine „isotopisch“ oder „radioaktiv markierte“ Verbindung ist eine Verbindung, die mit den hierin geoffenbarten Verbindungen identisch ist, mit der Ausnahme, dass ein oder mehrere Atome durch ein Atom mit einer Atommasse oder Atomnummer ersetzt oder substituiert ist, die sich von der Atommasse oder Atomnummer unterscheidet, die typischerweise in der Natur auftritt (d.h. natürlich vorkommend ist). Geeignete Radionuklide, die in Verbindungen der vorliegenden Erfindung inkorporiert werden können, umfassen ²H (auch als D für Deuterium bezeichnet), ³H (auch als T für Tritium bezeichnet), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I und ¹³¹I. Welches Radionuklid in der vorliegenden Erfindung in die radioaktiv markierten Verbindungen inkorporiert wird, hängt von der jeweiligen Anwendung dieser radioaktiv markierten Verbindung ab. Für In-vitro-5-HT_{2A}-Rezeptormarkierung und Konkurrenztests sind Verbindungen am nützlichsten, die ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I oder ³⁵S enthalten. Für Bildgebungsverfahren unter Verwendung von radioaktiven Substanzen sind normalerweise ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br und ⁷⁷Br am nützlichsten.

[0419] Es versteht sich, dass „radioaktiv markiert“ und „markierte Verbindung“ für eine Verbindung der Formel (I) steht, in die zumindest ein Radionuklid inkorporiert wurde; in einigen Ausführungsform ist das Radionuklid aus der aus ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S und ⁸²Br bestehenden Gruppe ausgewählt.

[0420] Bestimmte isotopisch markierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in einem Verbindungs- und/oder Substratgewebeverteilungstest von Nutzen. In einigen Ausführungsformen sind die Radionuklid-³H- und/oder -C¹⁴-Isotope in diesen Studien nützlich. Außerdem kann eine Substitution mit schwereren Isotopen, wie z.B. Deuterium (d.h. ²H) bestimmte therapeutische Vorteile mit sich bringen, die auf eine größere metabolische Stabilität (z.B. erhöhte In-vivo-Halbwertszeit oder verringerte Dosierungsanforderungen) zurückzuführen sind, und können somit in manchen Fällen bevorzugt sein. Isotopisch markierte Verbindungen der vorliegenden Erfindung können im Allgemeinen durch folgende Verfahren analog zu jenen in den obigen Schemata und nachstehend angeführten Beispielen hergestellt werden, indem ein isotopisch markiertes Reagens durch ein nicht isotopisch markiertes Reagens ersetzt wird. Weitere Syntheseverfahren, die von Nutzen sind, sind weiter oben erläutert. Außerdem versteht sich, dass alle in den Verbindungen der Erfindung vertretenen Atome entweder das am häufigsten vorkommende Isotop solcher Atome oder das seltener Radioisotop oder nicht radioaktive Isotop sein können.

[0421] Syntheseverfahren zur Inkorporation von Radioisotopen in organische Verbindungen sind für die Verbindungen der Erfindung geeignet und auf dem Gebiet der Erfindung allgemein bekannt. Diese Syntheseverfahren, die beispielsweise zur Inkorporation der Aktivitätswerte von Tritium in Zielmoleküle dienen, seien wie folgt aus:

- A. Katalytische Reduktion mit Tritiumgas – Dieses Verfahren ergibt normalerweise Produkte mit hochspezifischer Aktivität und erfordert halogenierte oder ungesättigte Vorläufer.
- B. Reduktion mit Natriumborhydrid [³H] – Dieses Verfahren ist ziemlich kostengünstig und erfordert Vorläufer, die reduzierbare funktionelle Gruppen, wie z.B. Aldehyde, Ketone, Lactone und Ester, enthalten.
- C. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid [³H] – Dieses Verfahren ergibt Produkte mit fast theoretischer spezifischer Aktivität. Es erfordert ebenfalls Vorläufer mit reduzierbaren funktionellen Gruppen, wie z.B. Aldehyden, Ketonen, Lactonen und Estern.
- D. Markierung durch Tritiumgaseinwirkung – Dieses Verfahren umfasst das Aussetzen von Vorläufern mit austauschbaren Protonen gegenüber Tritiumgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators.
- E. N-Methylierung unter Verwendung von Methyliodid [³H] – Dieses Verfahren wird üblicherweise eingesetzt, um O-Methyl- oder N-Methyl-[³H]-Produkte zu bilden, indem geeignete Vorläufer mit Methyliodid (³H) mit hochspezifischer Aktivität behandelt werden. Dieses Verfahren erlaubt im Allgemeinen Aktivität mit höherer Spezifität, wie z.B. etwa 70–90 Ci/mmol.

[0422] Syntheseverfahren zur Inkorporation von Aktivitätswerten von ¹²⁵I in Zielmoleküle umfassen:

- A. Sandmeyer- und ähnliche Reaktionen – Dieses Verfahren transformiert ein Aryl- oder Heteroarylamin in ein Diazoniumsalz, wie z.B. ein Tetrafluorboratsalz, und danach in eine ¹²⁵I-markierte Verbindung, wobei Na¹²⁵I verwendet wird. Ein Verfahren von D. G. Zhu und seinen Kollegen in J. Org. Chem. 67, 943–948 (2002) beschrieben.
- B. Ortho-¹²⁵I-Iodierung von Phenolen – Dieses Verfahren ermöglicht die Inkorporation von ¹²⁵I an der Ortho-Position eines Phenols, wie von T. L. und seinen Kollegen in J. Labeled Compd. Radiopharm. 42, 264–266 (1999) beschrieben wurde.
- C. Aryl- und Heteroarylbromidaustausch mit ¹²⁵I – Dieses Verfahren ist im Allgemeinen ein Zweistufenver-

fahren. Die erste Stufe besteht in der Überführung des Aryl- oder Heteroarylbromids in das entsprechende Trialkylzinn-Zwischenprodukt, beispielsweise unter Verwendung einer Pd-katalysierten Reaktion [d.h. $Pd(Ph_3P)_4$] oder durch ein Aryl- oder Heteroaryllithium, und zwar in Gegenwart eines Trialkylzinnhalogenids oder Hexaalkyldizinns [z.B. $(CH_3)_3SnSN(CH_3)_3$]. Ein Verfahren wurde von M. D. Bas und seinen Kollegen in J. Labeled Compd. Radiopharm 44, 280–282 (2001) beschrieben.

[0423] Eine radioaktiv markierte 5-HT_{2A}-Rezeptorverbindung der Formel (I) kann in einem Screening-Test verwendet werden, um Verbindungen zu identifizieren/beurteilen. Ganz allgemein gesagt kann eine neu synthetisierte oder identifizierte Verbindung (d.h. eine Testverbindung) auf ihre Fähigkeit beurteilt werden, die Bindung der „radioaktiv markierten Verbindung der Formel (I)“ an den 5-HT_{2A}-Rezeptor zu reduzieren. Demgemäß steht die Fähigkeit einer Testverbindung, mit der „radioaktiv markierten Verbindung der Formel (I)“ um die Bindung an den 5-HT_{2A}-Rezeptor zu konkurrieren in direktem Zusammenhang mit ihrer Bindungsaffinität.

[0424] Die markierten Verbindungen der vorliegenden Erfindung binden an den 5-HT_{2A}-Rezeptor. In einer Ausführungsform weist die markierte Verbindung einen IC₅₀ von weniger als etwa 500 µM auf, in einer anderen Ausführungsform weist die markierte Verbindung einen IC₅₀ von weniger als etwa 100 µM auf, in einer anderen Ausführungsform weist die markierte Verbindung einen IC₅₀ von weniger als etwa 10 µM auf, in einer anderen Ausführungsform weist die markierte Verbindung einen IC₅₀ von weniger als etwa 1 µM auf, und in einer anderen Ausführungsform weist die markierte Verbindung einen IC₅₀ von weniger als etwa 0,1 µM auf.

[0425] Weitere Anwendungsmöglichkeiten der geoffenbarten Rezeptoren und Verfahren werden Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung unter anderem durch die vorliegende Beschreibung klar sein.

[0426] Natürlich müssen die Schritte der Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht eine bestimmte Anzahl oft oder in einer bestimmten Reihenfolge durchgeführt werden. Weitere Ziele, Vorteile und neue Merkmale dieser Erfindung werden Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung durch die nachstehenden Beispiele eröffnet werden, die der Veranschaulichung und nicht der Einschränkung dienen.

BEISPIELE

BEISPIEL 1: Synthese von Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0427] Synthesen von Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in den [Fig. 17](#) bis [Fig. 21](#) und [Fig. 29](#) bis [Fig. 34](#) dargestellt, wobei die Symbole in der gesamten Beschreibung die gleichen Definitionen haben.

[0428] Die Verbindungen der Erfindung und ihre Synthese sind in den nachstehenden Beispielen näher erläutert. Die nachstehenden Beispiele dienen zur genaueren Beschreibung der Erfindung, ohne dass die Erfindung jedoch auf diese Beispiele eingeschränkt ist. Die hierin oben und nachstehend beschriebenen Verbindungen sind gemäß der CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1, AutoNom Version 2.2 benannt. In manchen Fällen werden herkömmliche Namen verwendet, und es versteht sich, dass diese herkömmlichen Namen von Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung erkannt werden.

[0429] Chemie: Protonenkernresonanz-(¹H-NMR-)Spektren wurden auf einem Varian Mercury Vx-400 erstellt, das mit einem automatisch umschaltbaren Probenkopf für 4 Kerne und einem z-Gradienten ausgestattet war, oder auf einem Bruker Avance-400, das mit einem QNP (Quad Nucleus Probe) oder einem BBI (Broad Band Inverse) und einem z-Gradienten ausgestattet war. Chemische Verschiebungen sind in Teilen pro Million (ppm) angegeben, wobei das Restlösungsmitteleignal als Referenz verwendet wurde. NMR-Abkürzungen werden wie folgt verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit. Mikrowellenbestrahlungen wurden unter Verwendung eines Emrys-Synthesizers (Personal Chemistry) durchgeführt. Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) durchgeführt, präparative Dünnschichtchromatographie (präp. DC) wurde auf PK6F-Kieselgel-50-A-1-mm-Platten (Whatman) durchgeführt, und Säulenchromatographie wurde auf einer Kieselgelsäule unter Verwendung von Kieselgel 60, 0,063–0,200 mm durchgeführt (Merck). Das Verdampfen wurde im Vakuum auf einem Buchi-Rotationsverdampfer durchgeführt. Celite 545® wurde bei den Palladium-Filtrationen eingesetzt.

LCMS-Spektren: 1) PC: PHLC-Pumpe: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC-Systemregler: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; UV-Detektor: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Autosampler: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Massenspektrometer: API 150 EX mit Turbo-Ion-Spray-Quelle, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: HP-CL-Pumpen: LC-8A VP, Shimadzu Inc.; HPLC-Systemregler: SCL-10A vp; Shimadzu Inc. UV-Detektor: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Autosampler: 215 Liquid Handler, Gilson INC.; Massenspektrometer: API 150EX mit Turbo-Ion-Spray-Quelle, AB/MDS Sciex Software: Masschrom 1.5.2.

Beispiel 1.1: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0430] Zu einer gerührten Lösung von 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (1,799 g, 5,76 mmol) in EtOH (20 ml) wurde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,306 g, 23,05 mmol, 4,0 Äqu.) zugesetzt, das Gemisch wurde 2 h lang unter Rückflussbedingungen gerührt, und EtOH wurden im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wurde in EtOAc gelöst, 1 N NaOH (30 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Der weiße Niederschlag wurde durch Celite abfiltriert, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×80 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das rohe Reaktionsgemisch wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:3 dann 1:1), um 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (1,430 g, 5,07 mmol, 88%) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 282 (M + H^{79}Br , 98), 284 (M + H^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.25 (breit s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

[0431] Das Zwischenprodukt 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 2-Methyl-2H-pyrazol-3-boronsäure: N-Methylpyrazol (25 ml, 0,3 mol) wurde in 500 ml THF gelöst. Die Lösung wurde dann in einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -78°C abgekühlt. Sobald die Lösung -78°C erreicht hat, wurde n-BuLi (140 ml, 0,40 mol) mithilfe einer Kanüle zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h lang bei -78°C gerührt. Dann wurde Triisopropyl (280 ml, 1,2 mol) mithilfe einer Kanüle zum obigen Gemisch zugesetzt. Während das Ganze über Nacht gerührt wurde, wurde die Reaktionstemperatur nach und nach von -78°C auf 0°C erhöht. Der pH des Gemischs wurde mit 1 N HCl auf 6 eingestellt. THF wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der wässrige Rückstand wurde mit EtOAc (2×100 ml) extrahiert. Der Feststoff wurden dann abfiltriert, um 108 g (100%) 2-Methyl-2H-pyrazol-3-boronsäure als gelben Feststoff zu erhalten. (Das Endprodukt enthält etwa 60% anorganisches Salz.)

B. Trifluormethansulfonsäure-2-methoxy-5-nitrophenylester: Zu einer gerührten Lösung von 2-Methoxy-5-nitrophenol (5,092 g, 30 mmol) in einem Gemisch aus CH_2Cl_2 (3 ml) und Pyridin (20 ml) wurde bei 0°C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (16,478 g, 9,8 ml, 2,0 Äqu.) zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang gerührt. Das meiste Pyridin wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, mit 1 N HCl und Wasser gewaschen, und die wässrige Phase wurden dann mit EtOAc (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das rohe Reaktionsgemisch wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:3 dann 1:2), um die triflierte Verbindung Trifluormethansulfonsäure-2-methoxy-5-nitrophenylester (8,943 g, 30 mmol, 100%) als gelben Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 302 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

C. 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: Trifluormethansulfonsäure-2-methoxy-5-nitrophenylester aus Stufe B (2,561 g, 8,50 mmol), 2-Methyl-2H-pyrazol-3-boronsäure aus Stufe A (4,283 g, 34,01 mmol, 4,0 Äqu.) und Na_2CO_3 (10,816 g, 102,04 mmol, 12,0 Äqu.) wurden in einem Gemisch aus THF (200 ml) und H_2O (100 ml) gelöst. Das resultierende Gemisch wurde mit N_2 5 min lang ent gast, gefolgt vom Zusatz von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,486 g, 0,42 mmol, 0,05 Äqu.). Nach weiteren 5 min Entgasung wurde das Ganze unter Ar bei 70°C über Nacht gerührt. Sobald die Umsetzung abgeschlossen war, wurde THF unter reduziertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das rohe Reaktionsgemisch wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:1), um die Verbindung 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (1,799 g, 7,71 mmol, 91%) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 234 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

D. 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: Zu einer gerührten Lösung von 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (1,787 g, 7,66 mmol) in DMF (20 ml) wurde NBS (1,515 g, 8,43 mmol, 1,1 Äqu.) in DMF (5 ml) bei 0°C zugetropft. Nach 3-stündigem Rühren bei 0°C zeigte ein DC die Beendigung der Umsetzung auf. Das Gemisch wurde mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit Wasser (3×10 ml) und Kochsalzlösung gewaschen. Die EtOAc-Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Das rohe Reaktionsgemisch wurde durch SiO_2 -Säulenchromatographie (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:3 dann 1:1) gereinigt, um das Produkt 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (2,214 g, 7,09 mmol, 93%) als hellgelben Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 312 (M + H^{79}Br , 100), 314 (M + H^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (dd, $J =$

2.4, 6.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 1.2: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluor-methylphenyl)harnstoff (Verbindung 9)

[0432] Harnstoffsynthese (allgemeines Verfahren): Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,034 g, 0,12 mol, Beispiel 1.1) in CH₂Cl₂ (1 ml) wurde 4-Chlor-2-(trifluormethyl)phenylisocyanat (0,029 g, 20,0 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) bei Raumtemperatur zugesetzt. Ein weißer Feststoff fiel aus und wurde abfiltriert und mit kaltem CH₂Cl₂ gewaschen, um Verbindung 9 (0,037 g, 0,074 mmol, 60%) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 503 (M + H⁷⁹Br, 77), 439 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.82 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62–7.72 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.3: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 2)

[0433] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (2,965 g, 10,5 mmol) wurde mit 4-Fluorphenylisocyanat (1,601 g, 1,31 ml, 11,6 mmol, 1,1 Äqu.) in CH₂Cl₂ (20 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 2 (3,755 g, 8,94 mmol, 85%) als weißen Feststoff zu erhalten. LCMS m/z (%) = 419 (M + H⁷⁹Br, 99), 421 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.49 (breit s, 2H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50–7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98–7.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.4: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorphe-nyl)harnstoff (Verbindung 3)

[0434] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,031 g, 0,11 mmol) wurde mit 2,4-Dichlorphenylisocyanat (0,021 g, 0,11 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 3 (0,036 g, 0,076 mmol, 69%) als weißen Feststoff zu erhalten. LCMS m/z (%) = 469 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl³⁵Cl, 60), 471 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl³⁷Cl & ⁸¹Br³⁵Cl³⁵Cl, 100), 473 (M + H⁸¹Br³⁵Cl³⁷Cl⁷⁹Br³⁷Cl³⁷Cl, 54), 475 (M + H⁸¹Br³⁷Cl³⁷Cl, 4). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H); 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.5: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphe-nyl)harnstoff (Verbindung 4)

[0435] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,031 g, 0,11 mmol) wurde mit 4-Methoxyphenylisocyanat (0,016 g, 14,2 µl, 0,11 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 4 (0,037 g, 0,086 mmol, 78%) als weißen Feststoff zu erhalten. LCMS m/z (%) = 431 (M + H⁷⁹Br, 89), 433 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.6: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-bromphe-nyl)harnstoff (Verbindung 5)

[0436] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,032 g, 0,11 mmol) wurde mit 4-Bromphenylisocyanat (0,022 g, 0,11 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 5 (0,040 g, 0,08 mmol, 75%) als weißen Feststoff zu erhalten. LCMS m/z (%) = 479 (M + H⁷⁹Br⁷⁹Br, 51), 481 (M + H⁷⁹Br⁸¹Br, 100), 483 (M + H⁸¹Br⁸¹Br, 50). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.48–7.54 (m, 3H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.7: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-3-trifluor-methylphenyl)harnstoff (Verbindung 6)

[0437] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit 4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenylisocyanat (0,027 g, 0,12 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise

wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 6 (0,051 g, 0,10 mmol, 81%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 503 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 78), 505 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 507 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 280). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.8: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 7)

[0438] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,032 g, 0,11 mmol) wurde mit 3,5-Difluorphenylisocyanat (0,018 g, 14 µl, 0,11 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 7 (0,038 g, 0,09 mmol, 77%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 437 (M + H⁷⁹Br, 100), 439 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.59 (ttt, J = 2.3, 9.1, 9.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.9: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 8)

[0439] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,027 g, 0,095 mmol) wurde mit 2,4-Difluorphenylisocyanat (0,015 g, 11,5 µl, 0,095 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 8 (0,030 g, 0,069 mmol, 71%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 437 (M + H⁷⁹Br, 100), 439 (M + H⁸¹Br, 91). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.23 (dt, J = 6.1, 9.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 2.7, 8.7, 11.3 Hz, 1H), 6.93–7.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.10: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 20)

[0440] Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,05 g, 0,051 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) wurde 3-Chlorphenylisocyanat (0,008 g, 7 µl, 0,054 mol, 1,05 Äqu.) zugesetzt. Nachdem ein DC den Verbrauch des Ausgangsmaterials gezeigt hatte, wurde durch Dünnschichtchromatographie (DC) (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:1) isoliert, und Verbindung 20 (0,020 g, 0,047 mmol, 92%) wurde als fester Film erhalten.

LCMS m/z (%) = 435 (M + H⁷⁹Br, 68), 437 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.11: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff (Verbindung 21)

[0441] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,037 g, 0,13 mmol) wurde mit 3-Cyano-phenylisocyanat (0,020 g, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 21 (0,032 g, 0,08 mmol, 58%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 426 (M + H⁷⁹Br, 99), 428 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.12: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 10)

[0442] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit 3,4-Difluorphenylisocyanat (0,021 g, 16 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 10 (0,021 g, 0,047 mmol, 38%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 437 (M + H⁷⁹Br, 100), 439 (M + H⁸¹Br, 99). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.5, 7.4, 13.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11–7.26 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.13: Herstellung von 1-Biphenyl-2-yl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 22)

[0443] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,036 g, 0,13 mmol) wurde mit 2-Biphenylisocyanat (0,027 g, 24,0 µl, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 22 (0,021 g, 0,047 mmol, 38%) als weißes Pulver zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 477 (M + H⁷⁹Br, 100), 479 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.43–7.51 (m, 3H), 7.37–7.43 (m, 3H), 7.29–7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Beispiel 1.14: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluorphenyl)harnstoff (Verbindung 11)

[0444] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit α,α,α-Trifluor-m-tolylisocyanat (0,025 g, 18,0 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 11 (0,038 g, 0,080 mmol, 65%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 469 (M + H⁷⁹Br, 91), 471 (M + H⁷⁹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64–7.73 (m, 2H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.15: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff (Verbindung 12)

[0445] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit α,α,α-Trifluor-p-tolylisocyanat (0,024 g, 19,0 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 12 (0,048 g, 0,102 mmol, 83%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 469 (M + H⁷⁹Br, 92), 471 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 1.16: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 1)

[0446] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,260 g, 0,12 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,144 g, 0,92 mmol, 1,0 Äqu.) in CH₂Cl₂ (5 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 1 (0,340 g, 0,78 mmol, 84%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 435 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 77), 437 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 439 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 25). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 1.17: Herstellung von 1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 13)

[0447] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,037 g, 0,13 mmol) wurde mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisocyanat (0,036 g, 24,0 µl, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 13 (0,030 g, 0,06 mmol, 43%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 537 (M + H⁷⁹Br, 99), 539 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

Beispiel 1.18: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff (Verbindung 23)

[0448] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit 4-Isopropylphenylisocyanat (0,022 g, 21 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 23 (0,028 g, 0,06 mmol, 50%) als festen Film zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 443 (M + H⁷⁹Br, 100), 445 (M + H⁸¹Br, 99). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40–7.46 (m, 3H), 7.09–7.17 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.78–2.92 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

Beispiel 1.19: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-2-yl-harnstoff (Verbindung 14)

[0449] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,035 g, 0,12 mmol) wurde mit 2-Naphthylisocyanat (0,023 g, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 14 (0,040 g, 0,09 mmol, 70%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 451 (M + H⁷⁹Br; 95), 453 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56–7.84 (m, 3H), 7.72 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 1.20: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-yl-harnstoff (Verbindung 24)

[0450] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,036 g, 0,13 mmol) wurde mit 2-Naphthylisocyanat (0,023 g, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 24 (0,039 g; 0,09 mmol; 68%) als weißes Pulver zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 451 (M + H⁷⁹Br, 95), 453 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44–7.57 (m, 5H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.21: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 71)

[0451] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,037 g, 0,13 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisothiocyanat (0,024 g, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 71 (0,048 g, 0,10 mmol, 80%) als festen Film zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 451 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 85), 453 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 455 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 35). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

Beispiel 1.22: 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophenyl)harnstoff (Verbindung 15)

[0452] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,036 g, 0,13 mmol) wurde mit 3-Nitrophenylisocyanat (0,023 g, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 15 (0,040 g, 0,09 mmol, 70%) als gelben Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 446 (M + H⁷⁹Br, 100), 448 (M + H⁸¹Br, 89). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80–7.86 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.23: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)harnstoff (Verbindung 16)

[0453] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,037 g, 0,13 mmol) wurde mit 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat (0,025 g, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 16 (0,042 g, 0,09 mmol, 69%) als gelben Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 464 (M + H⁷⁹Br, 100), 466 (M + H⁸¹Br, 96). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.55 (s, 1H), 8.44–8.50 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77–7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37–7.46 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.24: Herstellung von 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 17)

[0454] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,031 g, 0,11 mmol) wurde mit 3-Acetylphenylisocyanat (0,019 g, 15,8 µl, 0,11 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel

1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 17 (0,038 g, 0,09 mmol, 79%) als weißen Feststoff zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 443 (M + H⁷⁹Br, 99), 466 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

Beispiel 1.25: Herstellung von 1-(3-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxypyphenyl)harnstoff (Verbindung 72)

[0455] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,032 g, 0,12 mmol) wurde mit 3-Methoxyphenylisocyanat (0,018 g, 16,0 µl, 0,14 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 72 (0,047 g, 0,11 mmol, 94%) als festen Film zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 431 (M + H⁷⁹Br, 100), 433 (M + H⁸¹Br, 93). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.26: Herstellung von 1-(3-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 18)

[0456] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,033 g, 0,12 mmol) wurde mit 3-Fluorphenylisocyanat (0,017 g, 14,3 µl, 0,12 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 18 (0,040 g, 0,09 mmol, 82%) als weißen Feststoff zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 419 (M + H⁷⁹Br, 100), 421 (M + H⁸¹Br, 91). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 2.2, 12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 15.0 Hz, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 6.73 (ddd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 1H).

Beispiel 1.27: Herstellung von 1-(3-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 25)

[0457] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,034 g, 0,12 mmol) wurde mit 2-Fluorphenylisocyanat (0,018 g, 14,4 µl, 0,12 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 25 (0,045 g, 0,11 mmol, 91%) als festen Film zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 419 (M + H⁷⁹Br, 99), 421 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53–7.59 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95–7.12 (m, 3H), 6.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 1.28: Herstellung von 1-(3-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 19)

[0458] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,032 g, 0,11 mmol) wurde mit 4-(Trifluormethoxy)phenylisocyanat (0,025 g, 18,4 µl, 0,12 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 19 (0,032 g, 0,07 mmol, 58%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 485 (M + H⁷⁹Br, 92), 487 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 1.29: Herstellung von 1-Benzoyl-3-[3-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 73)

[0459] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,033 g, 0,12 mmol) wurde mit Benzoylisocyanat (0,020 g, 0,12 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 73 (0,036 g, 0,08 mmol, 72%) als weißen Feststoff zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 429 (M + H⁷⁹Br, 99), 431 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 10.92 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

Beispiel 1.30: Herstellung von 1-Benzyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 74)

[0460] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,034 g, 0,12 mmol) wurde mit Benzyl-

socyanat (0,017 g, 16,0 µl, 0,13 mmol, 1,05 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 74 (0,031 g, 0,08 mmol, 62%) als festen Film zu erhalten.
 LCMS m/z (%) = 415 (M + H⁷⁹Br, 86), 417 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.05 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27–7.37 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.41 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Beispiel 1.31: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenylamin

[0461] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 1.1 beschrieben, wobei 4-Brom-5-(2-ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol, SnCl₂·2H₂O in EtOH [0,225 g, 0,76 mmol, 81% für drei Stufen ausgehend von 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol] verwendet wurden.

LCMS m/z (%) = 296 (M + H⁷⁹Br, 100), 298 (M + H⁸¹Br, 98). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.82–4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24–3.58 (breit s, 2H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0462] Das Zwischenprodukt 4-Brom-5-(2-ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol: Zu Methylhydrazin (1,106 g, 1,3 ml, 23,5 mmol, 4,0 Äqu.) wurde 4-Nitrochromon in DMSO (1,159 g/40 ml, 5,88 mmol, 1,0 Äqu.) mithilfe einer Spritzenpumpe bei 70°C zugetropft, und das rohe Reaktionsgemisch wurde durch HPLC isoliert, um 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,567 g, 2,59 mmol, 44%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z = 220 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.24 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

B. 5-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (allgemeines Alkylierungsverfahren): Zu einer gerührten Lösung von 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,206 g, 0,94 mmol) in einem Gemisch aus DMF/THF (1 ml/5 ml) wurde NaH (60%, 0,082 g, 1,88 mmol, 2,0 Äqu.) bei 0°C zugesetzt. Das Ganze wurde 30 min lang gerührt, Iodethan (0,444 g, 0,23 ml, 3,0 Äqu.) wurde dann zugesetzt, und das Gemisch wurde auf 70°C erhitzt und gerührt, bis das Ausgangsmaterial verbraucht war. Das Ganze wurde mit gesättigtem NH₄Cl gequencht, mit EtOAc verdünnt und mit Wasser gewaschen, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das rohe Reaktionsgemisch wurde ohne Reinigung einer Bromierung unterzogen.

LCMS m/z = 248 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 7.0, 13.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

C. 4-Brom-5-(2-ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: Das rohe Reaktionsgemisch von 5-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde mit NBS in DMF behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1, Stufe D beschrieben und ergab die bromierte Verbindung 4-Brom-5-(2-ethoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol. Das Ganze wurde direkt zum Anilin reduziert, wie im obigen Beispiel beschrieben ist.

LCMS m/z (%) = 326 (M + H⁷⁹Br, 88), 328 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14–4.32 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Beispiel 1.32: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 67)

[0463] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenylamin (0,040 g, 0,13 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,023 g; 0,15 mmol, 1,1 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 67 (0,034 g, 0,08 mmol, 56%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 449 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 72), 451 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 453 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 26). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.98–4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Beispiel 1.33: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff (Verbindung 68)

[0464] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenylamin (0,039 g, 0,13 mmol) wurde mit 4-Fluorphe-

nylisocyanat (0,020 g, 16,6 µl, 0,14 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 68 (0,034 g, 0,08 mmol, 59%) als weißen Feststoff zu erhalten. LCMS m/z (%) = 433 (M + H⁷⁹Br, 100), 435 (M + H⁸¹Br, 99). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.96–4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Beispiel 1.34: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenylamin

[0465] Das rohe Reaktionsgemisch von 4-Brom-5-(2-isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (nachstehend beschrieben) wurde in Gegenwart von $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben reduziert, was 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenylamin (0,043 g, 0,14 mmol, 50% für drei Stufen) ergab.

LCMS m/z (%) = 310 (M + H⁷⁹Br, 99), 312 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 7.51 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H); 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[0466] Das Zwischenprodukt 4-Brom-5-(2-isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 5-(2-Isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: Zu einer gerührten Lösung von 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,061 g, 0,28 mmol) in DMF (3 ml) wurde K_2CO_3 (0,077 g, 0,56 mmol, 2,0 Äqu.) bei Raumtemperatur zugesetzt, das Ganze wurde 30 min lang gerührt, und Isopropylbromid (110 µl, 0,146 g, 1,16 mmol, 4,0 Äqu.) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 50°C gerührt, bis das Ausgangsmaterial vollständig verbraucht war. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc verdünnt und mit Wasser gewaschen, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft.

LCMS m/z = 262 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 8.31 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.74 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12.1 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

B. 4-Brom-5-(2-isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: Das rohe Reaktionsgemisch von 5-(2-Isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde bromiert, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1, Stufe D beschrieben, was 4-Brom-5-(2-isopropoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol ergab.

LCMS m/z (%) = 340 (M + H⁷⁹Br, 85), 342 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 8.36 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Beispiel 1.35: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenyl]-3-(4-chlorphenoxy)harnstoff (Verbindung 59)

[0467] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenylamin (0,024 g, 0,08 mmol) wurde mit 4-Chlorphenoxyisocyanat (0,014 g, 0,09 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 59 (0,034 g, 0,07 mmol, 91%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 463 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 82), 465 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 467 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 29). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42–4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Beispiel 1.36: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenyl]-3-(4-fluorophenoxy)harnstoff (Verbindung 60)

[0468] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenylamin (0,027 g, 0,09 mmol) wurde mit 4-Fluorophenoxyisocyanat (0,013 g, 11,0 µl, 0,10 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 60 (0,015 g, 0,03 mmol, 38%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 447 (M + H⁷⁹Br, 98), 449 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.11 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.9, 8.7 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, ZH), 4.40–4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Beispiel 1.37: Herstellung von 4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

[0469] Das Reaktionsgemisch von 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-4-brom-1-methyl-1H-pyrazol wurde in Gegenwart von $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben reduziert, was 4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,079 g, 0,22 mmol, 39% für drei Stufen) ergab.
 LCMS m/z (%) = 358 (M + H^{79}Br , 98), 360 (M + H^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (s, 1H), 7.15–7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.83 (AB Quartett, J = 12.0, 17.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H).

[0470] Das Zwischenprodukt 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-4-brom-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol: 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,124 g, 0,57 mmol) wurde mit NaH (0,049 g, 1,13 mmol, 2,0 Äqu.) und Benzylbromid (0,297 g, 0,21 ml, 1,70 mmol, 3,0 Äqu.) in einem Gemisch aus DMFT/HF (2 ml/4 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.31, Stufe B behandelt, was 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol ergab.

LCMS m/z = 310 (M + H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22–7.45 (m, 5H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

B. 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-4-brom-1-methyl-1H-pyrazol: Das rohe Reaktionsgemisch von 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde mit NBS (0,113 g, 0,63 mmol, 1,1 Äqu.) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1, Stufe D beschrieben, was 5-(2-Benzylxy-5-nitrophenyl)-4-brom-1-methyl-1H-pyrazol ergab.

LCMS m/z (%) = 388 (M + H^{79}Br , 100), 390 (M + H^{81}Br , 94). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25–7.42 (m, 5H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

Beispiel 1.38: Herstellung von 1-[4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 61)

[0471] 4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,023 g, 0,09 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,016 g, 0,1 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 61 (0,019 g, 0,04 mmol, 42%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 511 (M + $\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 82), 513 (M + $\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 515 (M + $\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 33). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 5H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.13 (AB Quartett, J = 12.0, 24.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.39: Herstellung von 1-[4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 62)

[0472] 4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,031 g, 0,09 mmol) wurde mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,013 g; 11,0 μl , 0,10 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 62 (0,011 g, 0,02 mmol, 26%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 511 (M + H^{79}Br , 82), 513 (M + H^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.12 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25–7.36 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (AB Quartett, J = 12.0, 24.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.40: Herstellung des Zwischenprodukts 3-4-(Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxy)phenylamin

[0473] Das rohe Reaktionsgemisch von 4-Brom-5-[2-chlorbenzylxy]-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol (nachstehend beschrieben) wurde mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,378 g, 1,64 mmol, 4,0 Äqu.) in EtOH (5 ml) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben, was 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxy)phenylamin (0,114 g, 0,29 mmol, 71% für drei Stufen) ergab.

LCMS m/z (%) = 392 (M + $\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 70), 394 (M + $\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 396 (M + $\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 23). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.86 (AB Quartet, J = 12.1, 20.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

[0474] Das Zwischenprodukt 4-Brom-5-[2-chlorbenzylxy]-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 5-[2-Chlobenzylxyloxy-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol: 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,143 g, 0,65 mmol) wurde mit NaH (0,057 g, 1,30 mmol, 2,0 Äqu.) und 4-Chlorbenzylbromid (0,332 g, 1,96 mmol, 3,0 Äqu.) in einem Gemisch aus DMF/THF (0,9 ml/2,5 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.31, Stufe B behandelt, was 5-[2-(4-Chlorbenzylxyloxy)-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol (0,142 g, 0,41 mmol, 63%) als Öl ergab.

LCMS m/z (%) = 344 (M + H³⁵Cl, 100), 346 (M + H³⁷Cl, 39). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

B. 4-Brom-5-[2-chlorbenzylxyloxy)-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol: 5-[2-(4-Chlorbenzylxyloxy)-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol wurde mit NBS (0,082 g, 0,45 mmol, 1,05 Äqu.) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1, Stufe D beschrieben, was 4-Brom-5-[2-(4-chlorbenzylxyloxy)-5-nitrophenyl]-1-methyl-1H-pyrazol ergab.

LCMS m/z (%) = 422 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 85), 424 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 426 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 26). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (dd, J = 2.7, 9.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.20 (AB_{Quartett}, J = 12.1, 15.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

Beispiel 1.41: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxyloxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 63)

[0475] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxyloxy)phenylamin (0,029 g, 0,08 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,014 g, 0,09 mmol, 1,2 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 63 (0,027 g, 0,05 mmol, 65%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 545 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl³⁵Cl, 65), 547 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl³⁷Cl³⁷Br⁸¹Cl³⁵Cl, 100), 549 (M + Ha⁸¹Br³⁵Cl³⁷Cl⁷⁹Br³⁷Cl³⁷Cl, 45), 551 (M + H⁸¹Bi³⁷Cl³⁷Cl, 6). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (AB_{Quartett}, J = 12.3, 24.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.42: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxyloxy)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff (Verbindung 64)

[0476] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzylxyloxy)phenylamin (0,032 g, 0,08 mmol) wurde mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,014 g, 11,1 µl, 0,10 mmol, 1,2 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 64 (0,023 g, 0,04 mmol, 54%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 545 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 65), 547 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 549 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 25). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.13 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.51–7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05–7.75 (m, 2H), 5.14 (AB_{Quartett}, J = 12.3, 24.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.43: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethoxyphenylamin

[0477] Das rohe Reaktionsgemisch von 4-Brom-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenethoxyphenyl)-1H-pyrazol (nachstehend beschrieben) wurde mit SnCl₂·2H₂O (0,387 g, 1,68 mmol, 4,0 Äqu.) in EtOH behandelt, und zwar auf ähnlich Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben, was das Anilin 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethoxyphenylamin (0,124 g, 0,33 mmol, 80% für zwei Stufen) als Öl ergab.

LCMS m/z (%) = 372 (M + H⁷⁹Br, 94), 394 M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (s, 1H), 7.18–7.33 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.99–4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.10–3.40 (breit s, 2H), 2.83–3.00 (m, 2H).

[0478] Das Zwischenprodukt 4-Brom-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenethoxyphenyl)-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 1-Methyl-5-(5-nitro-2-phenethoxyphenyl)-1H-pyrazol: 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenol (0,125 g, 0,57 mmol) wurde mit NaH (0,049 g, 1,14 mmol, 2,0 Äqu.) und (2-Bromethyl)benzol (0,323 g, 0,24 ml, 1,71 mmol, 3,0 Äqu.) in einem Gemisch aus DMF/THF (0,9 ml, 2,5 ml) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.31, Stufe B beschrieben, was 1-Methyl-5-(5-nitro-2-phenethoxyphenyl)-1H-pyrazol (0,137 g, 0,42 mmol, 74%) als Öl ergab.

LCMS m/z (%) = 324 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20–7.36 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.33

(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

B. 4-Brom-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenethyloxyphenyl)-1H-pyrazol: 1-Methyl-5-(5-nitro-2-phenethyloxyphenyl)-1H-pyrazol (0,137 g, 0,42 mmol) wurde mit NBS (0,084 g, 0,46 mmol, 1,05 Äqu.) in DMF (5 ml) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1, Stufe D beschrieben, was 4-Brom-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenethyloxyphenyl)-1H-pyrazol ergab.

LCMS m/z (%) = 402 (M + H⁷⁹Br, 100), 404 (M + H⁸¹Br, 97). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 6.94–7.03 (m, 3H), 4.18–4.28 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.88–3.02 (m, 2H).

Beispiel 1.44: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 66)

[0479] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenylamin (0,028 g, 0,07 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,014 g, 0,09 mmol, 1,2 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 66 (0,025 g, 0,05 mmol, 66%) als festen Film zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 525 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 85), 527 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 529 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 31). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.09–7.16 (m, 3H), 4.11–4.30 (m, 2H); 3.51 (s, 3H), 2.86–3.06 (m, 2H).

Beispiel 1.45: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 65)

[0480] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenylamin (0,029 g, 0,08 mmol) wurde mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,013 g, 11,0 µl, 0,09 mmol, 1,2 Äqu.) in CH₂Cl₂ (1 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.10 beschrieben behandelt, um Verbindung 65 (0,030 g, 0,06 mmol, 74%) als festen Film zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 509 (M + H⁷⁹Br, 100), 511 (M + H⁸¹Br, 97). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.22 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48–7.56 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.15–7.28 (m, 3H), 7.08–7.16 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08–4.30 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.86–3.06 (m, 2H).

Beispiel 1.46: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenylamin

[0481] {2-[2-(4-Brom-2-methyl-2H-Pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}dimethylamin (0,128 g, 0,35 mmol) wurde mit SnCl₂·2H₂O (0,319 g, 1,39 mmol, 4,0 Äqu.) in EtOH (20 ml) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben, was 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenylamin (0,067 g, 0,20 mmol, 56%) als Öl ergab.

LCMS m/z (%) = 339 (M + H⁷⁹Br, 78), 341 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 7.68 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 4.62–4.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65–3.76 (m, 2H), 2.87 (s, 6H).

[0482] Das Zwischen produkt {2-[2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}dimethylamin wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. Dimethyl-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}amin: 2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy (0,344 g, 1,57 mmol) wurde mit NaH (0,252 g, 6,29 mmol, 4,0 Äqu.) und 2-(Dimethylamino)ethylchloridhydrochlorid (0,458 g, 3,14 mmol, 2,0 Äqu.) in einem Gemisch aus DMF/THF (2 ml/10 ml) behandelt, und zwar auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.31, Stufe B beschrieben, was Dimethyl-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}amin (0,280 g, 0,96 mmol, 62%) als gelben Feststoff ergab.

LCMS m/z (%) = 291 (M + H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H).

B. {2-[2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}dimethylamin: Zu Dimethyl-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}amin (0,239 g, 0,82 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) wurde Br₂ (47 µl, 0,145 g, 0,91 mmol, 1,1 Äqu.) in CH₂Cl₂ (3,5 ml) bei 0°C zugetropft, und das Gemisch wurde 3 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Mehr Br₂ (40 µl) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde weitere 2 h gerührt, um den Rest des Ausgangsmaterials zu verbrauchen. Das Ganze wurde mit gesättigtem Na₂S₂O₃ gequencht, mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde durch HPLC gereinigt, um {2-[2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]ethyl}dimethylamin (0,128 g, 0,35 mmol, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 369 (M + H⁷⁹Br, 100), 371 (M + H⁸¹Br, 97). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.34–4.56 (m, 2H), 3.60 (s, 3H),

3.23–3.50 (m, 2H), 2.59 (s, 6H).

Beispiel 1.47: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 69)

[0483] Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenylamin (0,033 g, 0,10 mmol) in CH_2Cl_2 (2,0 ml) wurde 4-Chlorphenylisocyanat (0,017 g, 0,11 mmol, 1,1 Äqu.) zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, nachdem die Umsetzung beendet war, und das Ganze wurde durch HPLC gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und CH_3CN wurde im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt und mit gesättigtem NaHCO_3 neutralisiert, die EtOAc-Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Verbindung 69 wurde in einer Ausbeute von 85% erhalten.

LCMS m/z (%) = 492 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 78), 494 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 496 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 28). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.27 (s, 1H), 8.20 (1H), 7.66 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98–4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.48–2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

Beispiel 1.48: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 70)

[0484] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenylamin (0,034 g, 0,10 mmol) wurde mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,015 g, 12,5 μl , 0,11 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (2 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.14 beschrieben behandelt, um Verbindung 70 (0,020 g, 0,04 mmol, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 476 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 478 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}$, 87). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.17 (s, 2H), 7.66 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.50–7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.98–4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.49–2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

Beispiel 1.49: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 58)

[0485] Zu Verbindung 1 (siehe Beispiel 1.16) in CH_2Cl_2 (1,170 g, 2,68 mmol) wurde langsam bei 0°C wasserfreies AlCl_3 (1,432 g, 10,74 mmol, 4,0 Äqu.) zugesetzt, das Ganze wurde über Nacht unter Rückflussbedingungen gerührt, und dann mit gesättigtem NaHCO_3 gequencht. Das Gemisch wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Zuerst wurde mit SiO_2 -Säulenchromatographie (Eluent: EtOAc:Hexan = 1:3 bis 1:1), und die Hauptfraktionen mit Verbindung 58 wurden dann durch HPLC gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden mit gesättigtem NaHCO_3 neutralisiert, mit EtOAc gereinigt und mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. MgSO_4 wurde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um Verbindung 58 als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 421 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 69), 423 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 425 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 21). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).

Beispiel 1.50: Herstellung des Zwischenprodukts 4-Methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

[0486] 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (2,11 g, 9,06 mmol) wurde mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,341 g, 36,22 mmol, 4,0 Äqu.) in EtOH (50 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.1 beschrieben behandelt, was 4-Methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (1,592 g, 7,83 mmol, 87%) als Öl ergab.

LCMS m/z (%) = 204 ($M + \text{H}$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.8, 8.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24–3.55 (breit s, 2H).

Beispiel 1.51: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 75)

[0487] 3-Methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,291 g, 1,43 mmol) wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,247 g, 1,57 mmol, 1,1 Äqu.) in CH_2Cl_2 (5 ml) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 beschrieben behandelt, um Verbindung 75 (0,415 g, 1,16 mmol, 81%) als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 357 ($M + \text{H}$). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H),

7.08 (d; $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.52: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0488] 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (2,27 g, 8,5 mmol) wurde in trockenem EtOH (150 ml) gelöst und auf 75°C erhitzt. Die erhitze Lösung wurde dann mit Sn(II)-chlorid-dihydrat (9,6 g, 42,5 mmol) behandelt und bei 75°C gerührt. Nach drei Stunden zeigten DC und LCMS, dass die Umsetzung beendet war: Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde danach mit EtOAc (100 ml) und 1 N NaOH verdünnt, wodurch die Reaktion auf einen pH von etwa 6 oder 7 neutralisiert wurde. Das Gemisch wurde dann durch Celite filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dann durch Flashchromatographie (Biotage, SiO_2 , Hexan/EtOAc-Gradientenelution) gereinigt, um 1,73 g (86%) 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als hellbraunen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 240 (M + H^{37}Cl , 37), 238 (M + H^{35}Cl , 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8$, 1H), 6.81 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 4$, 1H), 6.63 (d, $J = 4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

[0489] Das Zwischenprodukt 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitropheynl)-1-methyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

5-(1-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (2,37 g, 10,17 mmol) wurde in DMF (100 ml) gelöst. Die Lösung wurde dann auf 80°C erhitzt. N-Chlorsuccinimid (1,49 g, 11,1 mmol) wurde bei 80°C unter Argongas zugesetzt. Nach zwei Stunden kontinuierlichem Röhren wurde die Umsetzung durch DC und LCMS überprüft und erwies sich als unvollständig. Eine weitere Aliquote von NCS (0,5 g, 3,7 mmol) wurde zugesetzt, wodurch die Umsetzung nach 1,5 Stunden abgeschlossen war. Unter Röhren wurde Wasser (200 ml) zugesetzt, um das Produkt aus der Lösung auszufällen. Nachdem die Ausfällung komplett war, wurde der Kolben mit dem Feststoff in einem Eisswasserbad 10 min lang abgekühlt. Dann wurde der Feststoff im Vakuum abfiltriert und mit Wasser gespült, was 2,4 g (89%) 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol ergab. Dieses Material wurde ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

LCMS m/z (%) = 267 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

Beispiel 1.53: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 28)

[0490] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (20 mg, 0,08 mmol) wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (150 ml) gelöst und mit 4-Fluorphenylisocyanat behandelt, und Verbindung 28 begann direkt als weißer Feststoff auszufallen. Dann wurde der Kolben mit dem Feststoff 20 min lang in einem Eisswasserbad gekühlt. Danach wurde der Feststoff im Vakuum abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gespült, was 17,7 mg (26%) von Verbindung 28 ergab.

LCMS m/z (%) = 377 (M + H^{37}Cl , 39), 375 (M + H^{35}Cl , 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 2$, 1H), 7.41 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

Beispiel 1.54: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 36)

[0491] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 3-Fluorphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 0,5 mg (1%) von Verbindung 36 ergab.

LCMS m/z (%) = 377 (M + H^{37}Cl , 40), 375 (M + H^{35}Cl , 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.23 (s, 1H), 7.45 (dt, $J_1 = 12$, $J_2 = 4$, $J_3 = 2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.63 (td, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

Beispiel 1.55: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 29)

[0492] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 2,4-Difluorphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 26,7 mg (36%) von Verbindung 29 ergab.

LCMS m/z (%) = 395 (M + H^{37}Cl , 35), 393 (M + H^{35}Cl , 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (m, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4$ Hz,

1H), 7.28 (m, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.01 (m, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Beispiel 1.56: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 30)

[0493] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 3-Methoxyphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 7,5 mg (27%) von Verbindung 30 ergab (Anm.: Verbindung 30 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 389 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 39), 387 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 7.99 (s, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

Beispiel 1.57: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-trifluormethoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 34)

[0494] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 2-Trifluormethoxyphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 1,5 mg (3%) von Verbindung 34 ergab.

LCMS m/z (%) = 440 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 14), 438 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 14). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

Beispiel 1.58: Herstellung von 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 35)

[0495] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 3-Acetylphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 3,7 mg (6%) von Verbindung 35 ergab (Anm.: Verbindung 35 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 401 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 27), 399 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

Beispiel 1.59: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 26)

[0496] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 4-Chlorphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 12 mg (30%) von Verbindung 26 ergab.

LCMS m/z (%) = 393 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 60), 391 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

Beispiel 1.60: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff (Verbindung 76)

[0497] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 4-Isopropylphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 1,3 mg (2%) von Verbindung 76 ergab (Anm.: Verbindung 76 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 401 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 31), 399 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (dd, $J_2 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

Beispiel 1.61: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)harnstoff (Verbindung 77)

[0498] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 2,4-Dichlorphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 16,4 mg (24%) von Verbindung 77 ergab (Anm.: Verbindung 77 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 427 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 72), 425 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.85 (s, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H) 7.90 (s, 1H), 7.59 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

Beispiel 1.62: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-yl-harnstoff (Verbindung 78)

[0499] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 1-Naphthylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 21,1 mg (60%) von Verbindung 78 ergab.

LCMS m/z (%) = 409 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 38), 407 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

Beispiel 1.63: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluoromethylphenyl)harnstoff (Verbindung 79)

[0500] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 4-Chlor-2-trifluormethylphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 4,4 mg (8%) von Verbindung 79 ergab (Anm.: Verbindung 79 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 461 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 60), 459 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

Beispiel 1.64: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff (Verbindung 80)

[0501] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 8 mg (15%) von Verbindung 80 ergab (Anm.: Verbindung 80 fiel nicht aus. Deshalb wurde CH_2Cl_2 unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 5 ml DMSO gelöst und durch präparative HPLC gereinigt).

LCMS m/z (%) = 427 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 22), 425 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

Beispiel 1.65: Herstellung von 1-(4-Bromphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 81)

[0502] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 4-Bromphenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 2,3 mg (6%) von Verbindung 81 ergab.

LCMS m/z (%) = 437 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 100), 435 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 82). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.97 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Beispiel 1.66: Herstellung von 1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 82)

[0503] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde mit 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisocyanat auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 21,5 mg (32%) von Verbindung 82 ergab.

LCMS m/z (%) = 495 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 41), 493 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.79 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.36

(d, = 8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

Beispiel 1.67: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0504] Wie nachstehend angeführt wurde zwei Reduktionsverfahren bei der Herstellung von 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin verwendet:

Reduktionsverfahren A: 4-Fluor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (205 mg, 0,817 mmol) in EtOH (25 ml) wurde mit Sn(II)-chlorid-dihydrat (626,3 mg, 2,45 mmol) behandelt und 12 h lang auf 50°C erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und 10% NaOH (100 ml) wurden zugesetzt. EtOAc (50 ml) wurde zugesetzt, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert, und die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DMSO (5 ml) gelöst und durch präparative HPLC gereinigt, um 85 mg (47%) 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als hellbraunes Öl zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 222 (M + H; 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.21 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -175.50 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Reduktionsverfahren B: 4-Fluor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (109 mg, 0,434 mmol) in EtOH (10 ml) wurde mit Pd-C (10 Gew.-%, Degussa) behandelt, und H₂ wurde aus einem Ballon durch die Aufschämmung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, um 93 mg (97%) 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als hellbraunes Öl zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 222 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -175.50 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

[0505] Das Zwischenprodukt 4-Fluor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol, das in den Reduktionsverfahren A und B verwendet wurde, wurde auf folgende Weise hergestellt:

5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol (300,0 mg, 1,29 mmol) wurde in ACN (15 ml) in einer Polypropylen-20-ml-Szintillationsphiole gelöst. Zu dieser Lösung wurde Selectfluor (913,9 mg, 2,58 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Argon entgast und 6 h lang auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in 50 ml EtOAc und 30 ml 3 N HCl gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dann durch Flashchromatographie (Biotage SiO₂, Hexan (0,01% TEA)/EtOAc-Gradientenelution) gereinigt, um 108 mg (33%) 4-Fluor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol als weißen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 252 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ: -175.50 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.68: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 27)

[0506] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (49 mg, 0,22 mmol) wurde in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 4-Chlorphenylisocyanat (40 mg, 0,27 mmol) behandelt, und über Nacht bei Raumtemperatur geüht. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, in DMSO (5 ml) gelöst, und durch präparative HPLC gereinigt, um Verbindung 27 als weißen Feststoff zu erhalten, 41 mg, 49% Ausbeute:

LCMS m/z (%) = 377 (M + H³⁷Cl, 31), 375 (M + H³⁵Cl, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (ddd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -177.39 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.69: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 31)

[0507] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (45 mg, 0,20 mmol) wurde in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 4-Fluorphenylisocyanat (28 µl, 0,24 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur über Nacht geüht. Die Verbindung von Interesse fiel aus der Lösung aus, wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen, um Verbindung 31 als weißen Feststoff zu erhalten, 56 mg, 77% Ausbeute:

LCMS m/z (%) = 359 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (ddd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 9.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -123.08 (m, 1F), -177.41 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.70: Herstellung von 1-(3,4-Difluorphenyl)-3-(3-(4-Fuor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 32)

[0508] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.69 beschrieben mit 3,4-Difluorphenylisocyanat behandelt, was 27 mg (63% Ausbeute) von Verbindung 32 ergab:

LCMS m/z (%) = 377 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (ddd, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 7.3 Hz, J₃ = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -138.89 (m, 1F), -148.38 (m, 1F), -177.40 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.71: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 33)

[0509] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.69 beschrieben mit 3-Fluorphenylisocyanat behandelt, was 15 mg (55% Ausbeute) von Verbindung 33 ergab:

LCMS m/z (%) = 359 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, J Aceton-d₆) δ: 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J₁ = 14.8 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -114.00 (m, 1F), -177.35 (d, J_{H,F} = 3.8 Hz, 1F).

Beispiel 1.72: Herstellung von 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 37)

[0510] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 2,4-Difluorphenylisocyanat behandelt, was 21 mg (58% Ausbeute) von Verbindung 37 ergab:

LCMS m/z (%) = 377 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.50 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 8.6 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -119.93 (m, 1F), -127.63 (m, 1F), -177.41 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.73: Herstellung von 1-(3-Chlorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 83)

[0511] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 3-Chlorphenylisocyanat behandelt. Weitere Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) war erforderlich, was 10 mg (27% Ausbeute) von Verbindung 83 ergab:

LCMS m/z (%) = 377 (M + H³⁷Cl, 25), 375 (M + H³⁵Cl, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J₁ = 8.2, J₂ = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -177.35 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.74: Herstellung von 1-(4-Bromphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 85)

[0512] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 4-Bromphenylisocyanat behandelt, was 27 mg (60% Ausbeute) von Verbindung 85 ergab:

LCMS m/z (%) = 421 (M + H⁸¹Br, 100), 419 (M + H⁷⁹Br, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376

MHz, Aceton-d₆) δ: -177.39 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.75: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethyl-phenyl)thioharnstoff (Verbindung 86)

[0513] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.69 beschrieben mit 4-Trifluormethylphenylthiocyanat behandelt. Eine weitere Reinigung durch Flashchromatographie (Biotage SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) war erforderlich, was 38 mg (60% Ausbeute) von Verbindung 85 ergab:

LCMS m/z (%) = 425 (M + H; 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 9.32 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -63.10 (s, 3F), -176.49 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.76: Herstellung von 1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 84)

[0514] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 4-Chlor-3-trifluormethylphenylthiocyanat behandelt, was 15 mg (29% Ausbeute) von Verbindung 84 ergab:

LCMS m/z (%) = 445 (M + H³⁷Cl, 34), 443 (M + H³⁵Cl, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -63.75 (s, 3F), -177.40 (d, J_{H,F} = 5.3 Hz, 1F).

Beispiel 1.77: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 87)

[0515] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 4-Methoxyphenylthiocyanat behandelt. Außerdem wurde der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen, was 18 mg (29% Ausbeute) von Verbindung 87 ergab:

LCMS m/z (%) = 371 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -177.41 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.78: Herstellung von 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 88)

[0516] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.68 beschrieben mit 3-Acetylphenylthiocyanat behandelt. Weitere Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) war erforderlich, was 36 mg (53% Ausbeute) von Verbindung 88 ergab:

LCMS m/z (%) = 383 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J₁ = 15.5 Hz, J₂ = 8.3 Hz, J₃ = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -177.39 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.79: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethyl-phenyl)harnstoff (Verbindung 89)

[0517] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.69 beschrieben mit 4-Trifluormethylphenylthiocyanat behandelt, was 24 mg (49% Ausbeute) von Verbindung 89 ergab:

LCMS m/z (%) = 409 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -62.80 (s, 3F), -177.39 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.80: Herstellung von 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)harnstoff (Verbindung 90)

[0518] 3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.69 beschrieben mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat behandelt, was 37 mg (48% Ausbeute) von Verbindung 90 ergab:

LCMS m/z (%) = 409 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J_{H,F} = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, Aceton-d₆) δ: -63.85 (s, 3F), -177.42 (d, J_{H,F} = 4.1 Hz, 1F).

Beispiel 1.81: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0519] Zu einer Lösung von 4-Brom-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol (0,50 g, 1,47 mmol) in Ethanol (5,0 ml) wurde SnCl₂·2H₂O (1,3 g, 5,88 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht auf 55°C erhitzt. Das Ethanol wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit 10% NaOH (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten. Das Rohmaterial wurde durch Biotage-Kieselgelchromatographie (Hexan:EtOAc, 3:1) gereinigt, um 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als blassgelben Feststoff (0,38 g, 85%) zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 311 M + H⁺, (⁷⁹Br, 100), (⁸¹Br, 96.5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 8.01 Hz, J₂ = 2.78 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

[0520] Das Zwischenprodukt 4-Brom-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 1-Isopropyl-1H-pyrazol: Zu einer Lösung von Pyrazol (50,0 g, 735,5 mmol) in wässrigem Natriumhydroxid (123,5 g NaOH/200 ml Wasser) wurde Isopropylbromid (180,0 g, 1470,1 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde 6–7 Tage lang rückflusserhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit Ethylacetat (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Die Entfernung der flüchtigen Stoffe im Vakuum ergab ein hellgelbes Öl, das bei 140°C und 10 Torr Kugelrohr-destilliert wurde, um 1-Isopropyl-1H-pyrazol als farbloses Öl zu erhalten (43 g, 53%).

LCMS m/z (%) = 111 M + H⁺, (100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.5 (q, 1H), 1.41–1.37 (d, J = 11.1 Hz).

B. 2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-boronsäure: n-BuLi (17,46 g, 110 ml, 273 mM, in Hexan) wurde über 30 min langsam bei -78°C zu einer THF-Lösung von 1-Isopropyl-1H-pyrazol (25,0 g, 227 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei -78°C gerührt. Eine Lösung von gekühltem Triisopropoxyboronat (170,0 g, 909 mmol) wurde über 45 min langsam mithilfe einer Kanüle zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit HCl (1 M, 170 ml) auf einen pH von 6–7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde bis zur Trockene abgedampft, und der resultierende Rückstand wurde mit 1:1 Ethylacetat:Dichlormethan pulverisiert, die Suspension wurde filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, um 2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-boronsäure als farblosen Feststoff (20,0 g, 58%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 154 M + H⁺, (100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.2 (d, J = 9.0 Hz, 6H).

C. 1-Isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol: Zu einem Gemisch aus Trifluormethansulfonsäure-2-methoxy-5-nitrophenylester (4,1 g, 13,6 mmol; siehe Beispiel 1.1, Stufe B zur Herstellung), 2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-boronsäure (5,2 g, 34,1 mmol) und wasserfreiem Cs₂CO₃ (17,7 g, 54,4 mmol) in DME wurde unter Argon Pd(PPh₃)₄ (0,79 g, 0,68 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde 16 h lang auf 80°C erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, durch Celite filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, und die Lösung wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um ein Rohprodukt in Form eines braunen Feststoffs zu erhalten. Das Rohmaterial wurde durch Biotage-Kieselgelchromatographie (Hexan:EtOAc, 3:1) gereinigt, um einen farblosen Feststoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 261 M + H⁺ (100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (dd, J₁ = 9.09 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.18 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.16 (dd, J₁ = 13.14 Hz, J₂ = 6.57 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

D. 4-Brom-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol: Zu einer gerührten, eisgekühlten Lösung von 1-Isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol (1,0 g, 3,83 mmol) in DMF (10 ml) wurde NBS

(0,75 g, 4,22 mmol) langsam über einen Zeitraum von 10 min zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 2 h lang gerührt. Dann wurde die Reaktion unter heftigem Rühren in ein Eis-Wasser-Gemisch gegossen, um einen weißen Feststoff zu erhalten, der abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wurde, bis er frei von DMF war. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um 4-Brom-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol als farblosen Feststoff (1,25 g, 96%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 340 M + H⁺, (⁷⁹Br, 100), 342 (⁸¹Br, 96.5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.4 (dd, J₁ = 9.09 Hz, J₂ = 2.78 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.78), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.52 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.52 Hz, 3H).

Beispiel 1.82: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0521] Zu einer Lösung von 4-Chlor-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol (0,18 g, 0,61 mmol) in Ethanol (5,0 ml) wurde SnCl₂·2H₂O (0,56 g, 2,44 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht auf 55°C erhitzt. Das Ethanol wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit 10% NaOH (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten. Das Rohmaterial wurde durch Biotage-Kieselgelchromatographie (Hexan:EtOAc, 3:1) gereinigt, um 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als blassgelben Feststoff (0,116 g, 75%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 267 M + H⁺, (³⁵Cl, 100), 269 (³⁷Cl, 28.5)), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 8.01 Hz, J₂ = 2.78 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

[0522] Das Zwischenprodukt 4-Chlor-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

Zu einer gerührten, eisgekühlten Lösung von 1-Isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol aus Beispiel 1.81, Stufe C (1,0 g, 3,83 mmol) in DMF (10 ml) wurde NCS (0,56 g, 4,22 mmol) über einen Zeitraum von 10 min zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 6 h lang bei 55°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und unter heftigem Rühren in ein Eis-Wasser-Gemisch gegossen, um einen weißen Feststoff zu erhalten, der abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wurde, bis er frei von DMF war. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um 4-Chlor-1-isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol (1,1 g, 97%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 296 M + H⁺, (³⁵Cl, 100), 298 (³⁷Cl, 28.5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.4 (dd, J₁ = 9.09 Hz, J₂ = 2.78 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.62 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.62 Hz, 3H).

Beispiel 1.83: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0523] Zu einer Lösung von 1-Isopropyl-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1H-pyrazol aus Beispiel 1.81, Stufe C (0,57 g, 2,18 mmol) in Ethanol (5,0 ml) wurde SnCl₂·2H₂O (1,97 g, 8,74 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht auf 55°C erhitzt. Das Ethanol wurde abgedampft, und der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit 10% NaOH (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten. Das Rohmaterial wurde durch Biotage-Kieselgelchromatographie (Hexan:EtOAc, 3:1) gereinigt, um 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin als blassgelben Feststoff (0,465 g, 94%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 232 M + H⁺ (100), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 8.01 Hz, J₂ = 2.78 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

Beispiel 1.84: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 43)

[0524] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH₂Cl₂ wurde 4-Chlorphenylisocyanat (0,0733 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenchlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 43 als farblosen Feststoff (0,050 g, 30%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 386 M + H⁺ (³⁷Cl, 26), 385 M + H⁺ (³⁵Cl, 94), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.84 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 1.91 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.65 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.68 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.7 (s, 3H),

1.3 (d, $J = 6.76$ Hz, 6H).

Beispiel 1.85: Herstellung von 1-(4-Fluorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 44)

[0525] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 4-Fluorphenylisocyanat (0,0652 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 44 als farblosen Feststoff (0,050 g, 30%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 369 M + H^+ , (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.59 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.28–7.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.057 (m, 3H), 6.07 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.56$ Hz, 6H).

Beispiel 1.86: Herstellung von 1-(3,4-Difluorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 46)

[0526] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 3,4-Difluorphenylisocyanat (0,067 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 46 als farblosen Feststoff (0,078 g, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 387 M + H^+ , (100), ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.45 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.65–7.59 (m, 3H), 7.485 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H), 7.228–7.009 (m, 4H), 6.245 (d, $J = 1.73$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.418 (d, $J = 6.61$ Hz, 6H).

Beispiel 1.87: Herstellung von 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 47)

[0527] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat (0,075 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 47 als farblosen Feststoff (0,090 g, 52%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 405 M + H^+ (^{37}Cl , 23) 403 M + H^+ (^{35}Cl , 60), ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.3 (bs, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.82–7.796 (dd, $J_1 = 6.75$ Hz, $J_2 = 2.58$ Hz, 1H), 7.536 (d, $J = 2.67$ Hz, 2H), 7.514 (d, $J = 2.67$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.368 (d, $J = 2.65$ Hz, 1H), 7.299 (d, $J = 1.23$ Hz, 1H), 7.136 (t, 1H), 6.079 (d, $J = 1.69$ Hz, 1H), 4.224 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.308 (d, $J = 6.61$ Hz, 6H).

Beispiel 1.88: Herstellung von 1-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 48)

[0528] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 2-Chlor-4-fluorphenylisocyanat (0,106 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 48 als farblosen Feststoff (0,109 g, 56%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 455 M + H^+ (^{37}Cl , 35), 453 M + H^+ (^{35}Cl , 100), ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.78 (bs, 1H), 8.48 (d, $J = 8.97$ Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.615 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.375 (d, $J = 1.41$ Hz, 1H), 7.337 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H), 6.973 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 6.027 (d, $J = 1.63$ Hz, 1H), 4.151 (m, 1H), 3.676 (s, 3H), 1.244 (d, $J = 6.61$ Hz, 6H).

Beispiel 1.89: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 49)

[0529] Zu einer Lösung von 3-(2-Isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,08 g, 0,258 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 4-Chlorphenylisocyanat (0,041 g, 0,263 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 49 als farblosen Feststoff (0,052 g, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 463 (M + H^+ ^{19}Br , 35Cl, 41), 465 M + H^+ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ 88), 467 H+ (81 Br 37Cl, 21), ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 830 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.685 (d, $J = 2.66$ Hz, 1H), 7.577 (d, $J = 1.92$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 2.65$, 1H), 7.292 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.280 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.135 (d, $J = 9.01$ Hz, 1H), 4.256 (m, 1H), 3.811 (s, 3H), 1.447 (d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.288 (d, $J = 6.61$ Hz, 3H).

Beispiel 1.90: Herstellung von 1-(3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff (Verbindung 50)

[0530] Zu einer Lösung von 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,08 g, 0,258 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 4-Fluorphenylisocyanat (0,036 g, 0,263 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 50 als farblosen Feststoff (0,037 g, 32%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 449 M + H⁺ (⁸¹Br, 58), 447 M + H⁺ (79 Br, 63), ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 7.5 (s, 1H), 7.346 (d, J = 1.95 Hz, 2H), 7.326 (9bs, 1H), 7.151 (d, J = 4.77 Hz, 1H), 7.124 (t, 1H), 6.995 (d, J = 1.87 Hz, 2H), 6.869 (d, J = 5.42 Hz, 1H), 6.847 (d, J = 4.71 Hz, 1H), 4.045 (m, 1H), 3.651 (s, 3H), 1.333 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.160 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.91: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-fluorphenyl)harnstoff (Verbindung 51)

[0531] Zu einer Lösung von 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,08 g, 0,258 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 3,4-Difluorphenylisocyanat (0,041 g, 0,263 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 51 als farblosen Feststoff (0,096 g, 80%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 467 M + H⁺ (⁸¹Br, 88), 465, M + H⁺ (⁷⁹Br, 95), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.816 (bs, 1H), 8.681 (bs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.412 (d, J = 2.51 Hz, 2H), 7.389 (d, J = 2.51 Hz, 2H), 7.199 (t, 1H), 7.167 (s, 1H), 6.983 (t, 1H), 3.989 (m, 1H), 3.596 (s, 3H), 1.225 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.078 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.92: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)harnstoff (Verbindung 52)

[0532] Zu einer Lösung von 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,08 g, 0,258 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat (0,045 g, 0,263 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 52 als farblosen Feststoff (0,067 g, 54%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 485 M + H⁺ (⁸¹Br ³⁷Cl, 30), 483 M + H⁺ (⁸¹Br ³⁵Cl, 100), 481 M + H⁺ (⁷⁹Br ³⁵Cl, 72), ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 7.7 (s, 1H), 7.4 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.1–6.8 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.5 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.3 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.93: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-chlor-4-trifluorophenyl)harnstoff (Verbindung 53)

[0533] Zu einer Lösung von 3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,08 g, 0,258 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 3-Chlor-4-trifluorophenylisocyanat (0,059 g, 0,263 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 53 als farblosen Feststoff (0,059 g, 73%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 535 M + H⁺ (⁸¹Br ³⁷Cl, 39), 533 M + H⁺ (⁸¹Br ³⁵Cl, 100), 531 M + H⁺ (⁷⁹Br ³⁵Cl, 63), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.582 (bs, 1H), 8.456 (bs, 1H), 7.864 (s, 1H), 7.654 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.557 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.536 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.369 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 4.133 (m, 1H), 3.752 (s, 3H), 1.375 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.217 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.94: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 45)

[0534] Zu einer Lösung von 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH_2Cl_2 wurde 4-Chlorphenylisocyanat (0,073 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 45 als farblosen Feststoff (0,097 g, 54%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 421 M + H⁺ (³⁷Cl, 53), 419 M + H⁺ (³⁵Cl, 77) ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 7.689 (bs, 2H), 7.617 (s, 1H), 7.460 (d, J = 2.62 Hz, 1H), 7.438 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 7.22–7.28 (m, 3H), 6.947 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 4.245 (m, 1H), 3.808 (s, 3H), 1.575 (d, J = 6.35 Hz, 3H), 1.381 (d, J = 6.35 Hz, 3H).

Beispiel 1.95: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 54)

[0535] Zu einer Lösung von 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH₂Cl₂ wurde 4-Fluorphenylisocyanat (0,065 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet; um Verbindung 54 als farblosen Feststoff (0,055 g, 33%) zu erhalten.
LCMS m/z (%) = 405 M + H+ (³⁷Cl, 20), 404 M + H+ (³⁵Cl, 50), ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.62 (bs, 1H), 8.101 (s, 1H), 8.081 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.967 (t, 1H), 7.885 (d, J = 2.21 Hz, 2H), 7.558 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.473 (t, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.238 (s, 3H), 1.873 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.713 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.96: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 55)

[0536] Zu einer Lösung von 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH₂Cl₂ wurde 3,4-Difluorphenylisocyanat (0,075 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 55 als farblosen Feststoff (0,062 g, 35%) zu erhalten.
LCMS m/z (%) = 423 M + H+ (³⁷Cl, 23), 421 M + H+ (³⁵Cl, 67), ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.199 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 8.181 (d, J = 2.42 Hz, 1H), 8.166, (d, J = 2.37 Hz, 1H), 8.147 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 8.106 (d, J = 2.65 Hz, 1H), 8.085 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.967 (s, 1H), 7.880 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.627 (t, 1H), 7.594 (d, J = 3.86 Hz, 1H) 7.563 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 4.669 (m, 1H), 4.242 (s, 3H), 1.874 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.713 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.97: Herstellung von 1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[3-(4-chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 56)

[0537] Zu einer Lösung von 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH₂Cl₂ wurde 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat (0,082 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 56 als farblosen Feststoff (0,052 g, 28%) zu erhalten.
LCMS m/z (%) = 439 M + H+ (³⁷Cl, 29), 437 M + H+ (³⁵Cl, 46), ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.764 (bs, 1H), 8.673 (bs, 1H), 8.31–8.28 (m, 1H), 8.110 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 8.088 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.974 (s, 1H), 7.878 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.828–7.788 (m, 1H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.635–7.563 (m, 1H), 4.668 (m, 1H), 4.246 (s, 3H), 1.874 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.713 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.98: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethylphenyl)harnstoff (Verbindung 57)

[0538] Zu einer Lösung von 3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,1 g, 0,433 mmol) in CH₂Cl₂ wurde 2-Chlor-4-trifluorophenylisocyanat (0,107 g, 0,476 mmol) zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenechlorid:Hexan (1:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet, um Verbindung 57 als farblosen Feststoff (0,085 g, 40%) zu erhalten.
LCMS m/z (%) = 489 M + H+ (³⁷Cl, 25), 488 M + H+ (³⁵Cl/³⁷Cl, 25), 487 M + H+ (³⁵Cl, 100), ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.88 (bs, 1H), 8.544 (bs, 1H), 8.063 (s, 1H), 7.669 (d, J = 1.54 Hz, 1H), 7.606 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.549 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.385 (d, J = 2.68 Hz, 4H), 7.68–7.64 (m, 1H), 7.030 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 4.145 (m, 1H), 3.742 (s, 3H), 1.345 (d, J = 6.61 Hz, 3H), 1.188 (d, J = 6.61 Hz, 3H).

Beispiel 1.99: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0539] Zu einer gerührten Lösung von 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,08 g, 0,20 mmol) in EtOH (0,7 ml) wurde SnCl₂·2H₂O (0,18 g, 0,80 mmol, 4,0 Äqu.) zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 h lang rückflusserhitzt, gefolgt von der Entfernung von EtOH im Vakuum. Der resultierende Feststoff wurde in EtOAc gelöst, und 1 N NaOH wurde zugesetzt, bis der pH auf 6 eingestellt war. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und durch Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um 3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,06 g, 0,17 mmol, 99% Ausbeute nach 2 Stufen) als weißen Feststoff zu erhalten:
LCMS m/z (%) = 350 (M + H⁷⁹Br, 95), 352 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.78 (dd, J = 14.0,

6.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) 3.36 (breit s, 2H).

[0540] Das Zwischenprodukt 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

A. 2-Methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-boronsäure: 1-Methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (1,00 g, 6,66 mmol) wurde in THF (25 ml) in einem ofengetrockneten Rundkolben gelöst und in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -78°C abgekühlt. 2,5 M n-Butyllithium/Hexan (3,196 ml, 7,99 mol) wurden zur gerührten Lösung zugetropft, gefolgt vom tropfweisen Zusatz von Triisopropylborat (5,01 g, 26,64 mmol). Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden lang gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 1 N HCl-Lösung auf einen pH von 6 eingestellt, gefolgt vom Entfernen von THF im Vakuum. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um 2-Methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-boronsäure (1,12 g, 5,80 mmol, 87% Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten:
LCMS m/z (%) = 195 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.37–8.40 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

B. 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol: Trifluormethansulfonsäure-2-methoxy-5-nitrophenylester (0,10 g, 0,34 mmol), 2-Methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-boronsäure (0,10 g, 0,52 mmol) und Na₂CO₃ (0,04 g, 0,41 mmol, 1,2 Äqu.) wurden in einem argongespülten Rundkolben in einem Gemisch aus DME (6 ml) und H₂O (0,6 ml) gelöst. Das Gemisch wurde 5 min lang mit Argon entgast, gefolgt vom Zusatz von Pd(PhH₃)₄ (0,04 mg, 0,04 mmol, 0,01 Äqu.). Das Reaktionsgemisch wurden weitere 5 min unter Argon entgast und über Nacht bei 70°C gerührt. Sobald die Umsetzung abgeschlossen war, wurde das DME im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch wurde durch SiO₂-Säulenchromatographie (Eluent: EtOAc/Hexan = 5% bis 30%) gereinigt. Die Endreinigung erfolgte durch Umkehrphasen-C-18-HPLC, wodurch 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,05 g, 0,17 mmol, 49% Ausbeute) erhalten wurde:

LCMS m/z (%) = 302 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

C. 4-Brom-S-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol: NBS (0,03 g, 0,18 mmol, 1,1 Äqu.) in DMF (1/3 ml) wurde bei 0°C zu einer gerührten Lösung von 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,05 g, 0,17 mmol) in DMF (2/3 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei 0°C gerührt, und ein DC wies kein Produkt aus. Ein weiteres Äquivalent NBS wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 70°C gerührt. Ein zweites und drittes Äquivalent von NBS wurden am folgenden Tag zugesetzt, was zu einer vollständigen Umsetzung führte. Das DMF wurde im Vakuum entfernt, und das rohe Gemisch wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Kochsalzlösung (3 × 10 ml) gewaschen. Die EtOAc-Phase wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um das teilweise gereinigte Produkt 4-Brom-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,08 g) als hellgelben Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 380 (M + H⁷⁹Br, 80), 382 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.44 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

Beispiel 1.100: Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin

[0541] Zu einer gerührten Lösung von 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,11 g, 0,33 mmol) in EtOH (1,0 ml) wurde SnCl₂·2H₂O (0,30 g, 1,31 mmol, 4,0 Äqu.) zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 h lang rückflusserhitzt, gefolgt von der Entfernung von EtOH im Vakuum. Der resultierende Feststoff wurde in EtOAc gelöst, und 1 N NaOH wurde zugesetzt, bis der pH auf 6 eingestellt war. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und durch Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um 3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,067 g, 0,22 mmol, 66% Ausbeute nach 2 Stufen) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 306 (M + H³⁵Cl, 100), 308 (M + H³⁷Cl, 33). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.86 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[0542] Das Zwischenprodukt 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol wurde auf folgende Weise hergestellt:

In DMF (2/3 ml) gelöstes NCS (0,05 g, 0,37 mmol, 1,1 Äqu.) wurde bei 0°C zu einer gerührten Lösung von 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol, siehe Beispiel 1.99 (0,1 g, 0,33 mmol) in DMF (1 1/3 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C gerührt, und ein DC wies kein Produkt aus. Ein weiteres Äquivalent NCS wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C gerührt,

was zu einer vollständigen Umsetzung führte. Das DMF wurde im Vakuum entfernt, und das rohe Gemisch wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit Kochsalzlösung (3×10 ml) gewaschen. Die EtOAc-Phase wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um das teilweise gereinigte Produkt 4-Chlor-5-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol (0,13 g) als hellgelben Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 336 (M + H³⁵Cl, 100), 382 (M + H³⁷Cl, 33). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.101: Herstellung des Zwischenprodukts 4-Methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

[0543] SnCl₂·2H₂O (0,15 ml, 0,66 mmol, 4,0 Äqu.) wurde zu einer gerührten Lösung von 5-(2-Methoxy-5-nitrophenyl)-1-methyl-3-trifluormethyl-1H-pyrazol, siehe Beispiel 1.99 (0,05 g, 0,16 mmol) in EtOH (2,0 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 h lang unter Rückflussbedingungen gerührt, und EtOH wurde im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wurde in EtOAc gelöst, und 1 N NaOH wurde zugesetzt, bis der pH auf 6 eingestellt war. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und durch Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um 4-Methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,04 g, 0,15 mmol, 97% Ausbeute) zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 272 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 1.102: 1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 38)

[0544] Harnstoffsynthese für Verbindung 38 (allgemeines Verfahren für die Beispiele 1.103–1.106): Zu einer gerührten Lösung von 3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,03 g, 0,08 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) wurde 4-Chlorphenylisocyanat (0,01 g; 0,08 mmol, 1,0 Äqu.) bei Raumtemperatur zugesetzt. Ein weißer Feststoff fiel aus und wurde abfiltriert und mit kaltem CH₂Cl₂ gewaschen, um Verbindung 38 (0,02 g, 0,04 mmol, 50%) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 503 (M + H⁷⁹Br, 67), 505 (M + H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.59 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

Beispiel 1.103: 1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 39)

[0545] 3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,03 g, 0,08 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.102 beschrieben mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,01 g, 8,99 µl, 0,08 mmol, 1,1 Äqu.) in CH₂Cl₂ (2,0 ml) behandelt, um Verbindung 39 (0,03 g, 0,05 mmol, 64% Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 487 (M + H⁷⁹Br, 100), 489 (M + H⁸¹Br, 93). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.58 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

Beispiel 1.104: 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 40)

[0546] 3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,03 g, 0,11 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.102 beschrieben mit 4-Fluorphenylisocyanat (0,02 g, 14,6 µl, 0,13 mmol, 1,2 Äqu.) in CH₂Cl₂ (4,0 ml) behandelt, um Verbindung 40 (0,03 g, 0,07 mmol, 63% Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 443 (M + H³⁷Cl, 100), 445 (M + H³⁵Cl, 36). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.58 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.0 Hz, 2H); 7.40 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 1.105: 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 41).

[0547] 3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (0,03 g, 0,11 mmol) wur-

de auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.102 beschrieben mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,02 g; 0,13 mmol, 1,2 Äqu.) in CH_2Cl_2 (4,0 ml) behandelt, um Verbindung 41 (0,03 g, 0,06 mmol, 56% Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 459 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 461 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 84), 463 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 10). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.59 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

Beispiel 1.106: 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 42)

[0548] 4-Methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (0,02 g, 0,08 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.102 beschrieben mit 4-Chlorphenylisocyanat (0,01 g, 10,45 µl, 0,093 mmol, 1,2 Äqu.) in CH_2Cl_2 (3,0 ml) behandelt, um Verbindung 42 (0,03 g, 0,07 mmol, 88% Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 425 ($M + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 100), 427 ($M + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 34). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.50 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

Beispiel 1.107: Herstellung des Zwischenprodukts 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)harnstoff

Stufe 1: Herstellung von 6-Aminochromen-4-on

[0549] Zu einer Lösung von 6-Nitrochromon (2,0 g, 10,5 mmol) in Methanol/Ethylacetat (100 ml/20 ml), die mit Argon gespült wurde, wurden 5% Pd/C (Degussa-nass, 0,5 g) als Katalysator zugesetzt. Wasserstoffgas, wurde unter Rühren durch die Aufschämmung perlen gelassen (2 h), bis LCMS und DC kein Ausgangsmaterial mehr aufzeigten. Der verbrauchte Palladiumkatalysator wurde durch Celite abfiltriert, und der Feststoff wurde mit Methanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden gemeinsam eingedampft, um 6-Aminochromen-4-on als hellgelben Feststoff zu erhalten (1,58 g, 94%).

LCMS m/z (%) = 162 ($M + \text{H}$, 100), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ: 7.79–7.81 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.86 Hz, 1H), 7.29–7.31 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.01–7.04 (dd, J = 8.80, 2.8 Hz, 1H), 6.26–6.28 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 5.299 (s, 2H).

Stufe 2: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)harnstoff

[0550] Zur gerührten und auf 80°C erwärmen Aufschämmung von 6-Aminochromon (3,0 g, 18,6 mmol) in Toluol (200 ml) wurde 4-Chlorphenylisocyanat (3,2 g, 20,5 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde 18 h lang rückflusserhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, und der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, was 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)harnstoff als gelbes Pulver (5,8 g, 99%) ergab.

LCMS m/z (%) = 315 ($M + \text{H}$, ^{35}Cl 100), 317 ($M + \text{H}$, ^{37}Cl 32.2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.098 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.28–8.30 (d, J = 5.99 Hz, 1H), 8.20–8.21 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.81–7.84 (dd, J = 9.0, 2.75 Hz, 1H), 7.62–7.64 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.52–7.55 (dd, J = 6.84, 2.16 Hz, 2H), 7.35–7.37 (dd, J = 6.85, 2.11 Hz, 2H), 6.33–6.34 (d, J = 5.98 Hz, 1H).

Beispiel 1.108: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 119)

[0551] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Methylhydrazin (1,46 g, 31,6 mmol) in Pyridin wurde über einen Zeitraum von 10 min eine Aufschämmung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)harnstoff (2,5 g, 7,9 mmol) in Pyridin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h bei dieser Temperatur belassen und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 h wurde das Reaktionsgemisch klar. Diese Reaktion wurde 18 h lang bei dieser Temperatur gerührt, und Pyridin wurde abgedampft. Der dunkle Rückstand wurde in DMSO gelöst und unter Verwendung eines präp. HPLC-Systems von Varian gereinigt. Die beiden Regiosomere wurden getrennt. Die Fraktionen mit Verbindung 119 wurden im Vakuum getrocknet, um ein farbloses Pulver (1,78 g, 47%) aus 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 343 ($M + \text{H}$, ^{35}Cl 100), 345 ($M + \text{H}$, ^{37}Cl , 32.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.59 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.43–7.46 (dd, J = 6.8, 2.07 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.28–7.30 (dd, J = 7.13, 2.09 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 6.88–6.90 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

Beispiel 1.109: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-1H-pyrazol-3-yl]phenyl]harnstoff (Verbindung 154)

[0552] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Methylhydrazin (1,46 g, 31,6 mmol) in Pyridin wurde über einen Zeitraum von 10 min eine Aufschämmung von Verbindung 119 (2,5 g, 7,9 mmol) in Pyridin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 h bei dieser Temperatur belassen und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 h wurde das Reaktionsgemisch klar. Diese Reaktion wurde 18 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde Pyridin abgedampft. Der dunkle Rückstand wurde in DMSO gelöst und unter Verwendung eines präp. HPLC-Systems von Varian bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 60 ml/min und $\lambda = 240$ gereinigt. Die Regiosomere wurden getrennt. Die Fraktionen mit Verbindung 154 wurden im Vakuum getrocknet, um 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff als grauweißen Feststoff (0,3 g, 12%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 343 (M + H, ^{35}Cl 100), 345 (M + H, ^{37}Cl , 32.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.26 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.82 (d, J = 2.32 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.62 Hz, 1H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.16–7.19 (dd, J = 8.74, 2.62 Hz, 1H), 6.83–6.85 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.71–6.72 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

Beispiel 1.110: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 121)

[0553] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Verbindung 119 (0,22 g, 0,63 mmol) in DMF (2,0 ml) wurde N-Chlorsuccinimid (0,168, 1,26 mmol) zugesetzt. Die Reaktion wurde gerührt, bis LCMS kein Ausgangsmaterial mehr aufzeigte (2,5 h). Dann wurde das Reaktionsgemisch in eisgekühltes Wasser gegossen, das Na₂S₂O₃ und NaHCO₃ enthielt, und der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit eisgekühltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff als grauweißen Feststoff (0,14 g, 58%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 377 (M + H, ^{35}Cl , ^{35}Cl 100), 379 (M + H, ^{35}Cl , ^{37}Cl , 59.4), 381 (M + H, ^{37}Cl , ^{37}Cl , 10.0). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.76 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44–7.46 (dd, J = 8.6, 2.03 Hz, 2H), 7.34–7.37 (dd, J = 8.79, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.85, 2.47 Hz, 3H), 6.92–6.94 (d, J = 6.78 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

Beispiel 1.111: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 128)

[0554] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Verbindung 119, 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (0,1 g, 0,2923 mmol), Triphenylphosphin (0,281 g, 1,1078 mmol) und 3-Dimethylaminopropanol (0,114 g, 1,099 mmol) in THF (25 ml) wurde über 10 min langsam Diisopropylazodicarboxylat (0,224 g, 1,104 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Das THF wurde abgedampft, und der Sirup wurde im DMSO gelöst und unter Verwendung von präparativer HPLC bei 60 ml/min und $\lambda = 240$ gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden eingedampft. Der pinkfarbene Rückstand wurde einer zweiten Reinigung unter Verwendung von SiO₂-Flashchromatographie (Eluent: 1% Methanol in DCM auf 15% Methanol in DCM) unterzogen. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden eingedampft, um einen farblosen Feststoff zu erhalten. Zu einer gekühlten Lösung des Feststoffs in Methanol wurde eine Lösung von N-Chlorsuccinimid (0,044 g, 0,3215 mmol) in Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 min lang gerührt. Als Nächstes wurde Methanol abgedampft, und der Rückstand wurde unter Verwendung von Kieselgel und 15% Methanol in einer DCM als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden eingedampft und im Vakuum getrocknet, um 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff als grauweißen Feststoff (0,015 g, 12%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 462 (M + H, ^{35}Cl , ^{35}Cl 100), 464 (M + H, ^{35}Cl , ^{37}Cl , 70.2), 466 (M + H, ^{37}Cl , ^{37}Cl , 11.2). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ : 8.29 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.61–7.64 (dd, J = 8.94, 2.73 Hz, 1H), 7.53–7.56 (dd, J = 7.09, 2.09 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43–7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.26–7.28 (dd, J = 7.09, 2.07 Hz, 2H), 7.11–7.13 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 3.98–4.1 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.21–2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.75–1.79 (m, 2H).

Beispiel 1.112: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(3,4-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 148)

[0555] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Verbindung 136 (0,03 g, 0,0698 mmol) in Methanol wurde N-Bromsuccinimid (0,014 g, 0,077 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 10 min lang gerührt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Methanol wurde abgedampft, und der

Rückstand wurde auf Kieselgel unter Verwendung von 1% MeOH/DCM bis 15% MeOH/CDM als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum eingedampft, um 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(3,4-difluorphenyl)harnstoff als grauweißen Feststoff (0,014 g, 40%) zu erhalten. LCMS m/z (%) = 508 (M + H, ^{79}Br , 100), 510 (M + H, ^{81}Br , 82.6), ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.69 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.70–7.76 (m, 1H), 7.59–7.62 (dd, J = 8.95, 2.74 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.08–7.16 (m, 3H), 3.98–4.1 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.43–2.47 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.85–1.91 (m, 2H).

Beispiel 1.113: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 149)

[0556] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Verbindung 140 (0,04 g, 0,0936 mmol) in Methanol wurde N-Bromsuccinimid (0,018 g, 0,102 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 10 min lang gerührt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Methanol wurde abgedampft, und der Rückstand wurde auf Kieselgel unter Verwendung von 1% MeOH/DCM bis 15% MeOH/CDM als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum eingedampft, um 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-chlorphenyl)harnstoff als grauweißen Feststoff (0,02 g, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 506 (M + H, ^{79}Br , ^{35}Cl , 83.9), 508 (M + H, ^{81}Br , ^{35}Cl , 100), 510 (M + H, ^{81}Br , ^{37}Cl , 30) ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.59 (bs, 1H), 8.09–9.12 (dd, J = 9.3, 1.51 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.43–7.46 (dd, J₁ = 8.95 Hz, J₂ = 2.75 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22–7.29 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.16–7.18 (dd, J = 8.63, 1.4 Hz, 1H), 7.05–7.08 (m, 1H), 6.91–6.93 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.77–6.81 (m, 1H), 3.48–3.91 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.01–2.05 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.56–1.61 (m, 2H).

Beispiel 1.114: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 150)

[0557] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von Verbindung 138 (0,04 g, 0,0972 mmol) in Methanol wurde N-Bromsuccinimid (0,019 g, 0,107 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 10 min lang gerührt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Methanol wurde abgedampft, und der Rückstand wurde auf Kieselgel unter Verwendung von 1% MeOH/DCM bis 15% MeOH/CDM als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum eingedampft, um 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff als grauweißen Feststoff (0,02 g, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 490 (M + H, ^{79}Br , 100), 492 (M + H, ^{81}Br , 99.9). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.59 (bs, 1H), 8.37 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.72–7.75 (dd, J = 8.95, 2.75, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52–7.53 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.18–7.22 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.07–4.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.3–2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.85–1.88 (m, 2H).

Beispiel 1.115: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 103)

[0558] 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 8, 1,44 g, 3,30 mmol) wurde in wasserfreiem CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst.

[0559] Die Lösung wurde gerührt, während die Temperatur in einem Eisswasserbad auf 0°C gesenkt wurde. Nach weiteren 10 min Rühren wurde langsam AlCl₃ (1,76 g, 13,20 mmol) zugesetzt. Danach wurde die Reaktion weitere 20 min gerührt, wonach die Temperatur auf 80°C erhöht wurde. Nach einer Stunde zeigten DC und LC/MS eine vollständige Umsetzung auf. Das Ganze wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) und 10% Kaliumnatriumtartrat (2 × 50 ml) aufgearbeitet. Nach dieser Aufarbeitung wurde das Aluminium aus der Lösung entfernt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dann durch HPLC gereinigt, was 1,43 g (100%) von Verbindung 103 ergab. LCMS m/z (%) = 425 (M + H, ^{81}Br , 100), 423 (M + H, ^{79}Br , 88). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

Beispiel 1.116: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 123)

[0560] Verbindung 103 (73,7 mg, 0,17 mmol) wurde in wasserfreiem THF (5 ml) gelöst. PPh₃ (173 mg, 0,64

mmol) und 2-Dimethylaminoethanol (65,5 µl, 0,63 mmol) wurden dann zur Lösung zugesetzt, und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Minuten Röhren wurde DIAD (127 µl, 0,64 mmol) zur Reaktion zugeropft. Nach 30 min zeigten DC und LC/MS eine vollständige Umsetzung. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal durch Flashchromatographie (Biotage, SiO₂, Dichlormethan/Methanol-Gradientenelution) und zweimal durch HPLC gereinigt, um 26,4 mg (31%) von Verbindung 123 als hellbraunes Öl zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 496 (M + H⁸¹Br, 100), 494 (M + H⁷⁹Br, 94). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07–8.01 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.05–7.00 (m, 1H), 4.11 (dm, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.58 (dm, 2H), 2.11 (s, 6H).

Beispiel 1.117: Herstellung von (2-{2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(2,4-difluorphenyl)ureido]phenoxy}ethyl)carbaminsäure-tert-butylester (Verbindung 147)

[0561] Verbindung 147 wurde auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 1.116 beschrieben, wobei N-Boc-Aminoethanol und DEAD verwendet wurden, was 25 mg (39%) von Verbindung 147 ergab.

LCMS m/z (%) = 566 (M + H⁷⁹Br, 21), 568 (M + H⁸¹Br, 12). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07–8.00 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05–7.00 (m, 1H), 6.89–6.87 (m, 1H), 4.03–3.98 (m, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34–3.29 (m, 1H), 3.22–3.17 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Beispiel 1.118: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 58)

[0562] Verbindung 1 (1,56 mg, 3,58 mmol) wurde in wasserfreiem CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Die Lösung wurde gerührt, während die Temperatur in einem Wasserbad auf 0°C gesenkt wurde. Nach weiteren 10 min Röhren wurde langsam AlCl₃ (1,91 g, 14,32 mmol) zugesetzt. Danach wurde die Reaktion weitere 20 min gerührt, wobei die Temperatur auf 80°C erhöht wurde. Nach einer Stunde zeigten DC und LC/MS eine vollständige Umsetzung auf. Das Ganze wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) und 10% Kaliumnatriumtartrat (2 × 50 ml) aufgearbeitet. Nach dieser Aufarbeitung wurde das Aluminium aus der Lösung entfernt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch HPLC gereinigt, um Verbindung 58 (402 mg, 27%) zu erhalten:

LCMS m/z (%) = 423 (M + H³⁷Cl, 100), 421 (M + H³⁵Cl, 98). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

Beispiel 1.119: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 91)

[0563] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (30 mg, 0,13 mmol) wurde mit 3-Chlorphenylisocyanat (17 µl, 0,14 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 25 mg (46%) von Verbindung 91 ergab:

LCMS m/z (%) = 391 (M + H³⁵Cl, 100), 393 (M + H³⁷Cl, 70). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

Beispiel 1.120: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 92)

[0564] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (30 mg, 0,13 mmol) wurde mit 3,4-Difluorphenylisocyanat (17 µl, 0,14 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 18,6 mg (34%) von Verbindung 92 ergab:

LCMS m/z (%) = 393 (M + H³⁵Cl, 100), 395 (M + H³⁷Cl, 38). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

Beispiel 1.121: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 93)

[0565] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (30 mg, 0,13 mmol) wurde mit 3,5-Difluorphenylisocyanat (17 µl, 0,14 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 24,6

mg (44%) von Verbindung 93 ergab:

LCMS m/z (%) = 393 (M + H³⁵Cl, 100), 395 (M + H³⁷Cl, 47).

¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.40 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

Beispiel 1.122: Herstellung von 1-Benzoyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 95)

[0566] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (20 mg, 0,13 mmol) wurde mit Benzylisocyanat (14 µl, 0,09 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 10 mg (31%) von Verbindung 95 ergab:

LCMS m/z (%) = 385 (M + H³⁵Cl, 11), 387 (M + H³⁷Cl, 4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.58 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

Beispiel 1.123: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 97)

[0567] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (20 mg, 0,08 mmol) wurde mit 2-Fluorophenylisocyanat (10 µl, 0,09 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 8,0 mg (26%) von Verbindung 97 ergab:

LCMS m/z (%) = 375 (M + H³⁵Cl, 100), 377 (M + H³⁷Cl, 43).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (t, 1H), 7.73 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

Beispiel 1.124: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff (Verbindung 109)

[0568] 3-(4-Chlor-2-niethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (55 mg, 0,23 mmol) wurde mit 3-Cyano-phenylisocyanat (37 mg, 0,26 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 57 mg (64%) von Verbindung 109 ergab:

LCMS m/z (%) = 382 (M + H³⁵Cl, 100), 384 (M + H³⁷Cl, 38). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

Beispiel 1.125: Herstellung von 1-Benzyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff (Verbindung 105)

[0569] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (59 mg, 0,25 mmol) wurde mit Benzylisocyanat (34 µl, 0,28 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 42,7 mg (46,1%) von Verbindung 105 ergab:

LCMS m/z (%) = 371 (M + H³⁵Cl, 100), 373 (M + H³⁷Cl, 40). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

Beispiel 1.126: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophe-nyl)harnstoff (Verbindung 110)

[0570] 3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (36 mg, 0,15 mmol) wurde mit 3-Nitrophe-nylisocyanat (28 mg, 0,17 mmol) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.53 beschrieben behandelt, was 8,7 mg (15%) von Verbindung 110 ergab:

LCMS m/z (%) = 402 (M + H³⁵Cl, 100), 404 (M + H³⁷Cl, 38).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

Beispiel 1.127: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-(1-hydroxyethyl)phenyl)harnstoff (Verbindung 94)

[0571] Verbindung 17 (30,2 mg, 0,007 mmol, siehe Beispiel 1.24) wurde in Ethanol (5 ml) gelöst. Natriumborhydrid (3,1 mg, 0,008 mmol) wurde unter Argongas zugesetzt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt, und DC und LC/MS zeigten vollständige Umsetzung. Das Gemisch wurde mit 1 N Chlorwasserstofflösung (10 ml) und EtOAc (2×15 ml) aufgearbeitet. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dann durch HPLC gereinigt, was 19,4 mg (63%) von Verbindung 94 ergab:
 LCMS m/z (%) = 445 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}$, 25), 447 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}$, 25). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 4$ Hz, 3H).

Beispiel 1.128: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-(1-hydroxyiminoethyl)phenyl)harnstoff (Verbindung 96)

[0572] Verbindung 17 (54 mg, 0,12 mmol, siehe Beispiel 1.24) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst. Hydroxylaminhydrochlorid (17 mg; 0,24 mmol) wurde unter Argongas zugesetzt. Der pH der Lösung wurde dann mit 1 N Chlorwasserstofflösung auf 4 eingestellt. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und DC und LC/MS zeigten vollständige Umsetzung. Das Ethanol wurde unter reduziertem Druck entfernt. Dann wurde der Rückstand mit EtOAc (2×20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) behandelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dann durch HPLC gereinigt, um 8,8 mg (16%) von Verbindung 96 zu erhalten:
 LCMS m/z (%) = 458 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}$, 96), 460 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Beispiel 1.129: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)harnstoff (Verbindung 107)

[0573] 3-(4-Brom-2-niethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (66 mg, 0,23 mmol) wurde in Dichlorehan (1,5 ml) gelöst. In einem anderen Kolben wurde 4-Nitrophenylchlorformiat in Dichlorehan (3 ml) gelöst, und die Lösung wurde mithilfe einer Heizkanone erhitzt, bis sie vollständig gelöst war. Die beiden Lösungen wurden mit einer katalytischen Menge Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Sobald sich das Carbamat in der Lösung gebildet hatte, wurde ein „Stratospheres“-Fänger zugesetzt. Das Gemisch wurde rasch gerührt und nach 2 h filtriert. 2-Amino-5-chlorphenol wurde dann in Pyridin (1 ml) gelöst und zur Reaktion zugesetzt. Nach 5 h Röhren zeigten DC und LC/MC vollständige Umsetzung. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde durch HPLC gereinigt, was 36,5 mg (35%) von Verbindung 107 ergab.
 LCMS m/z (%) = 451 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}$, 80), 453 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

Beispiel 1.130: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,2-difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)harnstoff (Verbindung 115)

[0574] 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (63 mg, 0,22 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.129 beschrieben an 5-Amino-2,2-difluor-1,3-benzodioxol gebunden, was 32 mg (30%) von Verbindung 115 ergab:

LCMS m/z (%) = 481 ($M + \text{H}^{79}\text{Br}$, 96), 483 ($M + \text{H}^{81}\text{Br}$, 100).
 ^1H NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ : 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Beispiel 1.131: Herstellung des Zwischenprodukts 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

Stufe 1: Herstellung von N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid

[0575] Ein Gemisch aus N-[4-Methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid (2,0 g, 8,15 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (60 ml) wurde in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt und 10 min lang gerührt. Wasserfreies Aluminiumchlorid (4,35 mg, 32,6 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 20 min lang bei 0°C gerührt, dann in ein Öbad gestellt und 1 h lang bei 80°C gerührt. Ethylacetat wurde zugesetzt und das Ganze zweimal mit Kaliumnatriumtartrat (10%) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt, um ein Rohprodukt zu erhalten, das durch präparative HPLC gereinigt wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt und gefriergetrocknet, um N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamin als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 70% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 232 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.39 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.87 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H).

Stufe 2: Herstellung von N-[4-2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid

[0576] Zu einer Lösung von N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid (0,85 g, 3,7 mmol) in THF (40 ml) wurden Triphenylphosphin (2,91 g, 11,1 mmol) und 2-Dimethylaminoethanol (1,11 ml, 11,1 mmol) zugesetzt, gefolgt vom Zutropfen von Diisopropylazodiacyrboxylat (DIAD) (2,15 ml, 11,1 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um ein Rohprodukt zu erhalten, das einer Reinigung durch präparative HPLC unterzogen wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt, mit 1 N NaOH neutralisiert und viermal mit EtOAc extrahiert, um N-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid als farblosen, wachsartigen Feststoff in einer Ausbeute von 51,2% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 303 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.82 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

Stufe 3: Herstellung von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

[0577] Die Verbindung N-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid (0,50 g, 1,7 mmol) wurde in Ethanol (25 ml) gelöst, Natriumhydroxid (1,5 g, Plätzchen) in 8 ml Wasser wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C gerührt und dann eingeengt. Wasser und Kochsalzlösung wurden zugesetzt, und das Ganze viermal mit EtOAc extrahiert. Organische Phasen wurden vereinigt und über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, um 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 87,5% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 261 (M + H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.82 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H), 7.48–7.45 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

Beispiel 1.132: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 127)

[0578] Eine Lösung von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) in Methylenchlorid (1 ml) wurde mit 4-Chlortphenylisocyanat (13,3 µl, 0,105 mmol) behandelt, dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um einen ölichen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-Gradientenelution) unterzogen wurde, um die Verbindung 127 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 69,8% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 414 (M + H ³⁵Cl, 100), 416 (M + H ³⁷Cl, 36). ¹H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.90 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

Beispiel 1.133: Herstellung von 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 142)

[0579] 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) wurde auf

ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 mit 4-Fluorophenylisocyanat (11,8 µl, 0,105 mmol) behandelt, um Verbindung 142 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 66,4% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 398 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Aceton-d₆) δ: 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61–7.56 (m, 3H), 8.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11–7.04 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.62 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

Beispiel 1.134: Herstellung von 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 141)

[0580] 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 mit 2,4-Difluorophenylisocyanat (12,4 µl, 0,105 mmol) behandelt, um Verbindung 141 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 73,3% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 416 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08–8.02 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.54 (t, J = 5.73 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H).

Beispiel 1.135: Herstellung von 1-(3-Acetylphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 143)

[0581] 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 mit 3-Acetylphenylisocyanat (16,9 µl, 0,105 mmol) behandelt, um Verbindung 143 als farblosen, wachsartigen Feststoff in einer Ausbeute von 64,3% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 422 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52–7.42 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 7.33–7.28 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.08 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (m, 6H), 2.12 (s, 6H).

Beispiel 1.136: Herstellung von 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 146)

[0582] 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.2 mit 3-Methoxyphenylisocyanat (13,8 µl, 0,105 mmol) behandelt, um Verbindung 146 als farblosen, wachsartigen Feststoff in einer Ausbeute von 71,1% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 410 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 8.02 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.71 Hz, 2.05 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.52 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H).

Beispiel 1.137: Herstellung von 1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 144)

[0583] Zu einer Lösung von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (26,0 mg, 0,1 mmol) in Methylenechlorid (1 ml) wurden Pyridin (24,3 µl, 0,3 mmol) und 4-Nitrophenylchlorformiat (20,2 mg, 0,1 mmol) zugesetzt, und das Gemisch wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. 5-Amino-2,2-difluor-1,3-benzodioxol (11,6 µl, 0,1 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 48 h lang bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um einen ölichen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flash-chromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-Gradientenelution) unterzogen wurde, um Verbindung 144 als grauweißen Feststoff in einer Ausbeute von 14,0% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 460 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.76–2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).

Beispiel 1.138: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 120)

[0584] Ein Gemisch aus 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 77, Beispiel 1.61) (0,270 g, 0,69 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (10 ml) wurde auf einem Eisbad auf 0°C abgekühlt und 10 min lang gerührt. Wasserfreies Aluminiumchlorid (0,36,8 g, 1,76 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 20 min lang bei 0°C gerührt, wonach es in ein Ölbad gestellt und 1 h lang bei 80°C gerührt wurde. Ethylacetat wurde zugesetzt und zweimal mit Kaliumnatriumtartrat (10%) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert

und eingeengt, um das Rohprodukt zu erhalten, das durch HPLC weiter gereinigt wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt und gefriergetrocknet, um Verbindung 120 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 75,0% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 379 (M + H³⁵Cl, 100), 381 (M + H³⁷Cl, 40). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12–8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.09–7.04 (m, 1H), 6.99 (d, J₁ = 8.72 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

Beispiel 1.139: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 132)

[0585] Zu einer Lösung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (siehe oben) (0,035 g, 0,09 mmol) in THF (3 ml) wurden Triphenylphosphin (0,071 g, 0,27 mmol) und 2-Dimethylaminoethanol (27,1 µl, 0,28 mmol) zugesetzt, gefolgt vom Zutropfen von Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (52,3 µl, 0,27 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt und eingeengt, um ein Rohprodukt zu erhalten, das durch préparative HPLC gereinigt wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt, mit 1 N NaOH neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Eine zweite Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-Gradientenelution) ergab Verbindung 132 als grauweißen Feststoff in einer Ausbeute von 45,9%.

LCMS m/z (%) = 450 (M + H³⁵Cl, 100), 452 (M + H³⁷Cl, 32). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06–8.00 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 4.12–3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 6H).

Beispiel 1.140: Herstellung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 133)

[0586] Zu einer Lösung von 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (siehe oben) (0,035 g, 0,09 mmol) in THF (3 ml) wurden Triphenylphosphin (0,071 g, 0,27 mmol) und 3-Dimethylaminoethanol (31,6 µl, 0,27 mmol) zugesetzt, gefolgt vom Zutropfen von Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) (52,3 µl, 0,27 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt und eingeengt, um ein Rohprodukt zu erhalten, das durch préparative HPLC gereinigt wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden gesammelt, mit 1 N NaOH neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Eine zweite Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-Gradientenelution) ergab Verbindung 133 als grauweißen Feststoff in einer Ausbeute von 25,4%.

LCMS m/z (%) = 464 (M + H³⁵Cl, 100), 466 (M + H³⁷Cl, 39). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07–8.01 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9.02 Hz, 1H), 7.03–6.97 (m, 1H), 4.11–3.94 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.28–2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.141: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluormethoxyphenyl)-3-(4-chlorophenyl)harnstoff (Verbindung 108)

Stufe A: Herstellung von (3-Brom-4-trifluormethoxyphenyl)carbaminsäure-tert-butylester

[0587] Eine Lösung von 3-Brom-4-(trifluormethoxy)anilin (3,84 g; 15 mmol) in Dioxan (15 ml) wurde mit Di-tert-butylcarbonat (4,91 g, 22,5 mmol) behandelt, wonach das Reaktionsgemisch über Nacht auf 80°C erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, um einen ölichen Rückstand zu erhalten, der mit Hexan pulverisiert wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert, um (3-Brom-4-trifluormethoxyphenyl)carbaminsäure-tert-butylester als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 61,0% zu erhalten.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.78 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

Stufe B: Herstellung von [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0588] Ein 25-ml-Rundkolben wurde mit (3-Brom-4-trifluormethoxyphenyl)carbaminsäure-tert-butylester (230,0 mg, 0,65 mmol), 1-Methylpyrazol-5-boronsäure (392,9 mg, 1,93 mmol), Natriumcarbonat (137,8 mg, 1,3 mmol), DME (5 ml) und Wasser (0,5 ml) unter Argonatmosphäre gefüllt. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (75,1 mg, 0,065 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde erneut mit Argon gespült. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf 80°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Ethylacetat (10 ml) wurde zugesetzt, und das Ganze wurde mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) unter-

zogen wurde, um [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester als grauweißen Feststoff in einer Ausbeute von 36,5% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 358 (M + H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.83 (bs, 1H), 7.77 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Stufe C: Herstellung von [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester

[0589] Zu einer Lösung von [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester (65 mg, 0,18 mmol) in DMF (1,5 ml) wurde N-Bromsuccinimid (35,6 mg, 0,2 mmol) bei 0°C zugesetzt, wonach das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das resultierende Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt, um einen gelben ölichen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) unterzogen wurde, um [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 89,2% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 436 (M + H⁷⁹Br, 100), 438 (M + H⁸¹Br, 98). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.79 (d, J = 8.90 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Stufe D: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 108)

[0590] Zu einer Lösung von [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester (21,8 mg, 0,05 mmol) in Methylenchlorid (0,5 ml) wurde Trifluoressigsäure (0,5 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 20 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, um 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenylamintrifluoracetat als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute zu erhalten. LCMS m/z (%) = 336 (M + H⁷⁹Br, 100), 338 (M + H⁸¹Br, 95). Diese Verbindung wurde in Methylenchlorid (0,8 ml) gelöst und dann mit N,N-Diisopropylethylamin versetzt, bis der pH 7–8 erreichte. 4-Chlorphenylisocyanat (8,5 mg, 0,055 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um einen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) unterzogen wurde, um Verbindung 108 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 62,0% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 489 (M + H⁷⁹Br³⁵Cl, 93), 491 (M + H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 493 (M + H⁸¹Br³⁷Cl, 34). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.71 (dd, J = 8.98 Hz, 2.72 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.33–7.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

Beispiel 1.142: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (Verbindung 113)

[0591] Zu einer Lösung von [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]carbaminsäure-tert-butylester (21,8 mg, 0,05 mmol) in Methylenchlorid (0,5 ml) wurde Trifluoressigsäure (0,5 ml) zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 20 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, um 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenylamintrifluoracetat als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute zu erhalten. LCMS m/z (%) = 336 (M + H⁷⁹Br, 100), 338 (M + H⁸¹Br, 95). Diese Verbindung wurde in Methylenchlorid (0,8 ml) gelöst und dann mit N,N-Diisopropylethylamin versetzt, bis der pH 7–8 erreichte. 2,4-Difluorphenylisocyanat (8,5 mg, 0,055 mmol) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt, um einen Rückstand zu erhalten, der einer Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc-Gradientenelution) unterzogen wurde, um Verbindung 113 als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 46,3% zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 491 (M + H, ⁷⁹Br, 100), 493 (M + H⁸¹Br, 98). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.06–8.00 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.09–7.00 (m, 1H), 6.99–6.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H).

Beispiel 1.143: Herstellung von 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[4-dimethylaminopropoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylharnstoff (Verbindung 124)

[0592] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (21,4 mg, 0,078 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 2,4-Difluorphenylisocyanat (0,10 μ l, 0,084 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 124 als farblosen Feststoff (30,2 mg, 73%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 430 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.94 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.09–8.00 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.89, 2.72 Hz, 1H), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 7.06–6.99 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.78–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.144: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 138)

[0593] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (60,6 mg, 0,221 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 2-Fluorphenylisocyanat (0,27 μl , 0,240 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml) gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 138 als farblosen Feststoff (85,5 mg, 91%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 412 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.36 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.15 (dd, J = 334, 1.52 Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.145: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluorophenyl)harnstoff (Verbindung 137)

[0594] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (45,8 mg, 0,167 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 4-(Trifluormethyl)phenylisocyanat (0,28 μl , 0,196 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 137 als farblosen Feststoff (25,1 mg, 33%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 462 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.11 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.65 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.35 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 9.09, 2.78 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.146: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-3-(5-methylphenyl)harnstoff (Verbindung 139)

[0595] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (43,9 mg, 0,160 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 2-Fluor-5-methylphenylisocyanat (0,23 μl , 0,176 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 139 als farblosen Feststoff (53,2 mg, 78%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 426 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.98 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.96 (dd, J = 7.89, 1.96 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 7.13–7.06 (m, 2H), 6.82–6.75 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.147: Herstellung von 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 140)

[0596] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (51,4 mg, 0,187 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 2-Chlorphenylisocyanat (0,25 μl , 0,207 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 140 als farblosen Feststoff (76,5 mg, 95%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 428 (M + H³⁵Cl, 100), 430 (M + H³⁷Cl, 37) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.36 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.15 (dd, J = 8.33, 1.48 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.25 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.148: Herstellung von 1-(3-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 134)

[0597] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (47,4 mg, 0,173 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde 3-Chlorphenylisocyanat (0,24 μl , 0,197 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH_3 in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH_3 -hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 134 als farblosen Feststoff (31,0 mg, 42%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 428 ($\text{M} + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 430 ($\text{M} + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 39), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (bs, 1H); 8.59 (bs; 1H), 7.47–7.41 (m; 3H); 7.45 (d, J = 1.79 Hz; 1H); 7.37 (d; J = 2.71 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.149: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff (Verbindung 131)

[0598] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (38,3 mg, 0,140 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde 4-Methoxyphenylisocyanat (0,21 μl , 0,162 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH_3 in Methanol (30 ml) eluiert: Die NH_3 -hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 131 als farblosen Feststoff (53,1 mg, 90%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 424 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.49 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.92, 2.73 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.150: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-p-tolylharnstoff (Verbindung 130)

[0599] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (45,9 mg, 0,167 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde 4-Methylphenylisocyanat (0,24 μl , 0,191 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH_3 in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH_3 -hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 130 als farblosen Feststoff (61,8 mg, 91%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 408 (MH^+) (100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 1.77 Hz, 1H); 7.43 (dd; J = 8.91, 2.73 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.32 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.151: Herstellung von 1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 135)

[0600] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (57,3 mg, 0,209 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde 3-Chlor-4-fluorophenylisocyanat (0,30 μl , 0,241 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH_3 in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH_3 -hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 135 als farblosen Feststoff (66,2 mg, 71%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 446 ($\text{M} + \text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 448 ($\text{M} + \text{H}^{37}\text{Cl}$, 35), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.87 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.152: Herstellung von 1-(3,4-Difluorophenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 136)

[0601] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (61,1 mg, 0,223 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wurde 3-Chlor-4-fluorophenylisocyanat (0,30 μl , 0,241 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH_3 in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH_3 -hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 136 als farblosen Feststoff (53,3 mg, 56%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 430 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.93 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 7.71–7.61 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.14–7.06 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.37 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.153: Herstellung von 1-[4-(Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-phenylharnstoff (Verbindung 145)

[0602] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (45,6 mg, 0,166 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde Phenylisocyanat (0,20 µl, 0,184 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 145 als farblosen Feststoff (45,3 mg, 69%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 394 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.37 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.154: Herstellung von 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff (Verbindung 125)

[0603] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (24,6 mg, 0,090 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 4-Fluorphenylisocyanat (0,12 µl, 0,107 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 125 als farblosen Feststoff (27,0 mg, 73%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 412 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.67 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 7.48–7.41 (m, 4H), 7.36 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.14–7.06 (m, 3H), 6.23 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.34 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.155: Herstellung von 1-(Chlorbenzyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 126)

[0604] Zu einer Lösung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (20,5 mg, 0,075 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 4-Chlornbenzylisocyanat (0,17 µl, 0,128 mmol) zugesetzt und das Ganze 2 h gerührt. Das resultierende Material wurde durch Festphasenextraktion (SCX, 1-g-Kartusche) gereinigt, mit Methanol (30 ml), gefolgt von 2 M NH₃ in Methanol (30 ml) eluiert. Die NH₃-hältigen Fraktionen wurden im Vakuum getrocknet, um Verbindung 126 als farblosen Feststoff (29,89 mg, 90%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 442 (M + H³⁵Cl, 100), 444 (M + H³⁷Cl, 40) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 7.41–7.36 (m, 4H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.96 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H).

Beispiel 1.156: Herstellung von 1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 129)

[0605] Zu einer Lösung von 4-Nitrophenylchlorformiat (55,1 mg, 0,273 mmol) in CH₂Cl₂ (7 ml) und Pyridin (22 µl, 0,272 mmol) wurde 5-Amino-2,2-difluor-1,3-benzodiolxol (28 µl, 0,241 mmol) zugesetzt und eine Stunde lang gerührt. Eine Spatel StratoSpheres-PL-DETA-Harz wurde zugesetzt und das Ganze eine weitere Stunde gerührt. Das resultierende Gemisch wurde (unter Waschen mit 3 ml 1,2-Dichlorehthan) in einen Kolben mit 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (49,7 mg, 0,181 mmol) filtriert und über Nacht weitergerührt. Das resultierende Material wurde durch HPLC gereinigt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um Verbindung 129 als weißen Feststoff zu erhalten (29,0 mg, 34%).

LCMS m/z (%) = 474 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.91 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.65 (d, J = 2.09 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.88, 2.82 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.78, 2.18 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.67 (m, 2H).

Beispiel 1.157: Herstellung von Dimethyl-{3-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]propyl}amin

[0606] Dimethyl-{3-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]propyl}amin wurde aus 2-(2-Methyl-2H-py-

razol-3-yl)-4-nitrophenol (4,064 g) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.139 beschrieben synthetisiert. Gelbes Öl (3,147 g, 56%).

LCMS m/z (%) = 305 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35 (dd, J = 9.19, 2.90 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.88 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.98 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.85–1.76 (m, 2H).

Beispiel 1.158: Herstellung von N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid

[0607] Zu einer Suspension von N-[4-Methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid (2,57 g, 10,48 mmol) in 1,2-Dichlorethan (75 ml) wurde BBr₃ (10 ml, 106 mmol) zugesetzt und drei Stunden lang gerührt. Die nichthomogene Suspension wurde 15 min lang rückflusserhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wurde durch langsamen Zusatz von Methanol gequencht. Das resultierende Material wurde durch HPLC gereinigt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid als weißen Feststoff zu erhalten (508 mg, 21%).

LCMS m/z (%) = 232 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.77 (bs, 1H), 9.66 (bs, 1H), 7.44–7.40 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Beispiel 1.159: Herstellung von N-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid

[0608] N-[4-Dimethylaminopropoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.139 beschrieben aus N-[4-Hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]acetamid (489 mg) synthetisiert. Farbloses Öl (375,1 mg, 56%).

LCMS m/z (%) = 317 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.89 (bs, 1H), 7.58 (dd, J = 8.92, 2.66 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.65 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.37 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.160: Herstellung von 4-(3-Dimethylaminopropoxy)3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin

[0609] Verfahren 1: Dimethyl-{3-[2-(3-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitrophenoxy]propyl}amin (1,4047 g, 4,62 mmol) und 5% Pd/C (114 mg) wurden in Methanol (50 ml) unter 1 atm Wasserstoff 75 min lang gerührt. Die Suspension wurde durch Celite filtriert und im Vakuum getrocknet, um 4-(2-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-3H-pyrazol-3-yl)phenylamin als oranges Öl (1,27 mg, 100%) zu erhalten.

[0610] Verfahren 2: 4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenylamin (375 mg, 1,18 mmol) und 50% NaOH in H₂O (2,5 ml) wurden über Nacht in Methanol (20 ml) rückflusserhitzt. Das resultierende Material wurde durch HPLC gereinigt, um ein oranges Öl (230,2 mg, 71%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 275 (M + H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.40 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.73 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.68, 2.82 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.81 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.13 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.69–1.59 (m, 2H).

Beispiel 1.161: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-dimethylaminophenyl)harnstoff (Verbindung 116)

[0611] Zu 3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenylamin (34,9 mg, 0,124 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) wurde 4-(Dimethylamino)phenylisocyanat (21 mg, 0,129 mmol) zugesetzt und zwei Tage lang gerührt. Das resultierende Material wurde durch HPLC gereinigt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um Verbindung 116 als wachsartigen Feststoff (13,5 mg, 25%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 444 (M + H⁷⁹Br, 100), 446 (M + H⁸¹Br, 95), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.51 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.97, 2.71 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.07 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (s, 6H).

Beispiel 1.162: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (Verbindung 122)

[0612] Verbindung 122 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.139 beschrieben aus Verbindung 119 (79,2 mg, 0,231 mmol) synthetisiert. Weißer Feststoff (19,6 mg, 20%).

LCMS m/z (%) = 428 (M + H³⁵Cl, 100), 430 (M + H³⁷Cl, 39), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.80 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.50–7.42 (m, 4H), 7.36 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.90 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H).

Beispiel 1.163: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff (Verbindung 117)

[0613] Verbindung 117 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.139 beschrieben aus Verbindung 58 (65,1 mg, 0,154 mmol) synthetisiert. Weißer Feststoff (41,8 mg, 53%).

LCMS m/z (%) = 506 (M + H⁷⁹Br, 100), 508 (M + H⁸¹Br, 81), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.96, 2.71 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.92 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.88 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 4.07–3.99 (m, 1H), 3.98–3.89 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (t, J = 6.58 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.66 (m, 2H).

Beispiel 1.164: Herstellung von {2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chlorphenyl)ureido]phenoxy}essigsäure (Verbindung 118)

[0614] {2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chlorphenyl)ureido]phenoxy}essigsäure wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1.139 beschrieben aus Verbindung 58 (125,5 mg, 0,298 mmol) synthetisiert. Das resultierende Material wurde durch HPLC gereinigt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um den Ethylester als unreinen braunen Feststoff (99,9 mg) zu erhalten.

[0615] Zu einer Lösung des Ethylesters in Methanol (1 ml) und THF (5 ml) wurde 1 M LiOH in H₂O (1 ml) zugesetzt. Nach 30 min wurde das resultierende Material durch HPLC gereinigt. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet, um Verbindung 118 als weißen Feststoff (54,0 mg, 38% für zwei Stufen) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 479 (M + H⁷⁹Br, 71), 481 (M + H⁸¹Br, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.06 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.02; 2.61 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.87 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.67 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 16.65 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.61 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

Beispiel 1.165 Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff (Verbindung 152)

Stufe 1: Herstellung von 3-Diethylamino-1-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)propenon

[0616] 6-Nitrochromon (6,64 g, 34,78 mmol) wurde in Pyridin (55 ml) gelöst, indem das Ganze auf 55°C erhitzt wurde. Diethylamin (3,05 g, 41,73 mmol) wurde unter Stickstoff bei 55°C und unter Rühren zugetropft, und das Gemisch wurde 40 min lang gerührt [LCMS zeigte vollständige Umsetzung zum Produkt, Peak bei 265 (M + H)]. Das resultierende Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um das Produkt als gelben Feststoff (8,94 g, 97%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = (M + H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ: 15.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 12,4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 8 Hz, 4H), 1.31 (t, J = 8 Hz, 6H).

Stufe 2: Herstellung von 3-Diethylamino-1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)propenon

[0617] Zu einer gerührten Lösung von 3-Diethylamino-1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)propenon (6,5 g, 24,6 mmol) in Aceton (200 ml) wurde Kaliumcarbonat (6,8 g, 49,2 mmol) zugesetzt. Nach 30 min wurde Dimethylsulfat 3,73 g, 29,5 mmol zum Reaktionsgemisch zugesetzt und bei Raumtemperatur 20 h lang gerührt. Die Aufschämmung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingedampft, um einen gelben Feststoff zu erhalten. Das Rohmaterial wurde auf Kieselgel (Biotage) unter Verwendung von Hexan, hin zu 30% Ethylacetat in Hexan als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum eingedampft, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten (5,2 g, 76%).

LCMS m/z (%) = 279 (M + H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ: 8.5 (bs, 1H), 8.23–8.26 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (bs, 1H), 6.98–7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.51–5.54 (d, J = 12.84 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.28–3.31 (q, J = 6.95 Hz, 4H), 1.31 (t, J = 6.68 Hz, 6H).

Stufe 3: Herstellung von 1-(5-Amino-2-methoxyphenyl)-3-diethylaminopropenon

[0618] Zu einer Lösung von 3-Diethylamino-1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)propenon (0,6 g, 2,16 mmol) in Methanol (30 ml), die mit Argon gespült wurde, wurde 5% Pd-C (Degussa, 0,25 g) zugesetzt. Danach wurde Wasserstoffgas durch das Gemisch perlen gelassen (30 min), bis LCMS und DC vollständige Umsetzung zum Produkt aufzeigten. Die Aufschämmung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, um einen gelben Feststoff (0,45 g, 84%) zu erhalten.

LCMS m/z (%) = 249 (M + H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ: 6.9 (bs, 1H), 6.76–6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67–6.71 (dd, J = 8.58, 2.61 Hz, 2H), 5.64 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.5 (bs, 1H), 3.28–3.31 (q, J = 6.95 Hz, 4H), 1.22–1.24 (t, J = 6.68 Hz, 6H).

Stufe 4: Herstellung von 1-[3-(3-Diethylaminoacryloyl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff

[0619] Zu einer Lösung von 1-(Amino-2-methoxyphenyl)-3-diethylaminopropenon (1,78 g, 7,18 mmol) in Methylchlorid (60 ml) wurde über einen Zeitraum von 10 min eine Lösung von 2,4-Difluorphenylisocyanat (1,34 g, 8,62 mmol) in Methylchlorid (10 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Umgebungstemperatur 18 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der resultierende Feststoff wurde auf Kieselgel (Biotage) unter Verwendung von DCM, hin zu 30% Ethylacetat in DCM als Eluent gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum eingedampft, um einen gelben Feststoff (2,7 g, 96%) zu erhalten. LCMS m/z (%) = 404 (M + H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.91 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.06–8.12 (m, 1H), 7.46–7.48 (d, J = 8.68 Hz 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.01–7.08 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (bs, 4H), 1.13–1.2 (t, J = 7.01 Hz, 6H).

Stufe 5: Herstellung von 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff

[0620] Zu einer Lösung von 1-[3-(3-Diethylaminoacryloyl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff (1,5 g, 3,72 mmol) in einem Methanol/Essigsäure-Gemisch (50 ml/2,0 ml) wurde Hydrazin (0,82, 37,22 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang bei 55°C rückflusserhitzt. Methanol/Essigsäure wurde aus dem Reaktionsgemisch abgedampft, und der Feststoff wurde mit Ether/Methanol pulverisiert. Dann wurde der Feststoff abfiltriert und mit Ether gewaschen. Als Nächstes wurde der Feststoff im Vakuum getrocknet, um einen farblosen Feststoff zu erhalten (1,0 g, 76%). LCMS m/z (%) = 345 (M + H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.0 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.09–810 (d, J = 6.05 Hz, 1H), 7.74–7.97 (bs, 1H), 7.52–7.64 (bs, 1H), 7.39–7.40 (d, J = 5.94 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 2 H), 7.01–7.09 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) (Haupttautomer).

Stufe 6: Herstellung von 1-[3-(4-Brom-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff

[0621] Zu einer gekühlten und gerührten Lösung von 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff (0,6 g, 1,74 mmol) in DMF (15 ml) wurde N-Bromsuccinimid (0,37 g, 2,09 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in gut gerührtes Eiswasser gegossen, das NaHCO₃/Na₂S₂O₃ enthielt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und mit Eiswasser (50 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um einen grauweißen Feststoff (0,68 g, 92%) zu erhalten. LCMS m/z (%) = 425 (M + H, ⁷⁹Br, 100), 427 (M + H, ⁸¹Br, 99). ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.96 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.02–8.08 (m, 1H), 7.48 (bs, 2H), 7.27–7.32 (m, 1h), 6.99–7.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H) (Haupttautomer).

Beispiel 2

A. Konstruktion von konstitutiv aktiver 5-HT_{2C}-Rezeptor-cDNA

1. Endogenes menschliches 5-HT_{2C}

[0622] Die für einen endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor kodierende cDNA wurde durch RT-PCR aus Poly-A⁺-RNA eines menschlichen Gehirns gewonnen. Die 5'- und 3'-Primer wurden von den 5'- und 3'-untranslatierten Regionen abgeleitet und enthielten die folgenden Sequenzen:

5'-GACCTCGAGGTTGCTTAAGACTGAAGCA-3' (Seq.-ID Nr. 1)
5'-ATTCTAGACATATGTAGCTTGTACCGT-3' (Seq.-ID-Nr.2)

[0623] Die PCR wurde entweder unter Verwendung TagPlusTM-Präzisionspolymerase (Stratagene) oder einer rTthTM-Polymerase (Perkin Elmer) mit den von den Herstellern bereitgestellten Puffersystemen, 0,25 μM jedes Primers und 0,2 mM jedes der vier (4) Nucleotide durchgeführt. Die Zyklusbedingungen waren wie folgt: 30 Zyklen bei 94°C für 1 min, 57°C für 1 min und 72°C für 2 min. Das 1,5-kb-PCR-Fragment wurde mit Xho I und Xba I verdaut und in die Sal-I-Xba-I-Stelle von pBluescript subkloniert.

[0624] Die abgeleiteten cDNA-Klone wurde vollständig sequenziert und entsprachen den veröffentlichten Sequenzen.

2. AP-1-cDNA

[0625] Die cDNA, die eine S310K-Mutation enthielt (AP-1-cDNA) in der dritten intrazellulären Schleife des menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors wurde durch Ersatz des Sty-I-Restriktionsfragments mit der Aminosäure 310 durch synthetische doppelsträngige Oligonucleotide, die für die gewünschte Mutation kodierten, hergestellt. Die Sequenz des Sense-Strangs war wie folgt:

5'-CTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGTC-3' (Seq.-ID Nr. 3)

und die Sequenz des Antisense-Strangs wie folgt:

5'-CTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGTC-3' (Seq.-ID Nr. 4).

B. Konstruktion von konstitutiv aktiver 5-HT_{2A}-Rezeptor-cDNA1. Menschliches 5-HT_{2A} (C322K; AP-2)

[0626] Die cDNA, welche die Punktmutation C322K in der dritten intrazellulären Schleife enthielt, wurde unter Verwendung der Sph-I-Restriktionsenzymstelle hergestellt, welche die Aminosäure 322 enthielt. Für das PCR-Verfahren wurde ein Primer mit der C322K-Mutation:

5'-CAAAGAAAGTACTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (Seq.-ID Nr. 5)

zusammen mit dem Primer von der 3'-untranslatierten Region Seq.-ID Nr. 6

5'-TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAA CTTG-3' (Seq.-ID Nr. 6)

verwendet. Das resultierende PCR-Fragment wurde dann verwendet, um das 3'-Ende der Wildtyp-5-HT_{2A}-cDNA durch die stumpfe T4-Polymerase-Sph-I-Stelle zu ersetzen. Eine PCR wurde unter Verwendung von pfu-Polymerase (Stratagene) mit dem vom Hersteller bereitgestellten Puffersystem und 10% DMSO, 0,25 mM jedes Primers, 0,5 mM jedes der 4 Nucleotide durchgeführt. Die Zyklusbedingungen waren wie folgt: 25 Zyklen bei 94°C für 1 min, 60°C für 2 min und 72°C für 1 min.

2. AP-3-cDNA

[0627] Die menschliche 5-HT_{2A}-cDNA mit einer intrazellulären Schleife 3 (IC3) oder IC3 und einem zytoplasmatischen Schwanz, ersetzt durch die entsprechende menschliche 5-HT_{2C}-cDNA wurde unter Verwendung von auf PCR basierender Mutagenese hergestellt.

(a) Ersatz der IC3-Schleife

[0628] Die IC3-Schleife von menschlicher HT_{2A}-cDNA wurde zuerst durch die entsprechende menschliche 5-HT_{2C}-cDNA ersetzt. Zwei separate PCR-Verfahren wurden durchgeführt, um die beiden Fragmente, Fragment A und Fragmente B, herzustellen, welche die 5-HT_{2C}-IC3-Schleife an die Transmembran 6 (TM6) von 5-HT_{2A} fusionieren. Das 237-bp-PCR-Fragment, Fragment A, das 5-HT_{2C}-IC3 enthielt, und die ersten 13 bp von 5-HT_{2A}-TM6 wurden mithilfe der folgenden Primer amplifiziert:

5'-CCGCTCGAGTACTGCGCCGACAAGCTTGAT-3' (Seq.-ID Nr. 7)

5'-CGATGCCAGCACTTCGAAGCTTTCTTCATTGTTG-3' (Seq.-ID Nr. 8)

[0629] Die verwendete Matrize war 5-HT_{2C}-cDNA.

[0630] Das 529-bp-PCR-Fragment, Fragment B, das die C-terminalen 13 bp von IC3 von 5-HT_{2C} und den C-Terminus von 5-HT_{2A}, beginnen mit TM6, enthielt, wurde mithilfe der folgenden Primer amplifiziert:

5'-AAAAGCTTCGAAAGTGCTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (Seq.-ID Nr. 9)

5'-TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAATTG-3' (Seq.-ID. Nr. 10)

[0631] Die verwendete Matrize war menschliche 5-HT_{2A}-cDNA.

[0632] Eine zweite PCR-Runde wurde unter Verwendung von Fragment A und Fragment B als Co-Matrizen durchgeführt, wobei Seq.-ID Nr. 7 und Seq.-ID Nr. 10 (es gilt anzumerken, dass die Seq.-ID Nr. 6 und 10 gleich sind) als Primer verwendet wurden. Das resultierende 740-bp-PCR-Fragment, Fragment C, enthielt die IC3-Schleife von menschlichem 5-HT_{2C} an TM6 fusioniert, und zwar durch das Ende des zytoplasmatischen Schwanzes von menschlichem 5-HT_{2A}. Eine PCR wurde unter Verwendung von pfuTM-Polymerase (Stratagene) mit dem vom Hersteller bereitgestellten Puffersystem und 10% DMSO, 0,25 mM jedes Primers, 0,5 mM jedes der 4 Nucleotide durchgeführt. Die Zyklusbedingungen waren wie folgt: 25 Zyklen bei 94°C für 1 min, 57°C (1. PCR-Durchgang) oder 60°C (2. PCR-Durchgang) für 1 min und 72°C für 1 min (1. PCR-Durchgang) oder 90 s (2. PCR-Durchgang).

[0633] Um ein PCR-Fragment herzustellen, das eine Fusionsübergangsstelle zwischen dem menschlichen 5-HT_{2A}-TM5 und der IC3-Schleife von 5-HT_{2C} aufwies, wurden vier (4) Primer verwendet. Die zwei externen Primer, die von menschlichem 5-HT_{2A} stammten, wiesen die folgenden Sequenzen auf:
5'-CGTGTCTCCCTTACTTCA-3' (Seq.-ID Nr. 11)

[0634] Der andere verwendete Primer war Seq.-ID Nr. 6 (siehe oben in Bezug auf Seq.-ID Nr. 6 und 11). Der erste interne Primer, der verwendet wurde, war ein Antisense-Strang, der die ersten 13 bp von IC3 von 5-HT_{2C} gefolgt von den terminalen 23 bp von TM5 von 5-HT_{2A} enthielt:
5'-TCGGCGCAGTACTTGATAGTTAGAAAGTAGGTGAT-3' (Seq.-ID Nr. 12)

[0635] Der zweite interne Primer war ein Sense-Strang, der die terminalen 14 bp von TM5 von 5-HT_{2A} gefolgt von den ersten 24 bp von IC3 von 5-HT_{2C} enthielt:
5'-TTCTAACTATCAAAGTACTGCGCCGACAAAGCTTGATG-3' (Seq.-ID Nr. 13).

[0636] Eine PCR wurde unter Verwendung von endogenem menschlichem 5-HT_{2A} und einer Co-Matze, Fragment C, in einem Reaktionsvolumen von 50 ml mit 1× pfu-Puffer, 10% DMSO, 0,5 jedes der vier (4) Nucleotide, 0,25 M jedes der externen Primer (Seq.-ID Nr. 10 und 11), 0,06 mM jedes der internen Primer (Seq.-ID Nr. 12 und 13) und 1,9 Einheiten pfu-Polymerase (Stratagene) durchgeführt. Die Zyklusbedingungen waren wie folgt: 25 Zyklen bei 94°C für 1 min, 52°C für 1 min und 72°C für 2 min und 10 s. Das 1,3-kb-PCR-Produkt wurde dann gelgereinigt und mit Pst I und EcoR I verdaut. Das resultierende 1-kb-Pst-I-EcoR-I-Fragment wurde verwendet, um das entsprechende Fragment in der endogenen menschlichen 5-HT_{2A}-Sequenz zu ersetzen, um die mutierte 5-HT_{2A}-Sequenz, die für die IC3-Schleife von 5-HT_{2C} kodierte, herzustellen.

(b) Ersatz des zytoplasmatischen Schwanzes

[0637] Um den zytoplasmatischen Schwanz von 5-HT_{2A} durch jenen von 5-HT_{2C} zu ersetzen, wurde eine PCR unter Verwendung eines Sense-Primers durchgeführt, der die C-terminalen 22 bp von TM7 von endogenem menschlichem 5-HT_{2A}, gefolgt von den ersten 21 bp des zytoplasmatischen Schwanzes von endogenem menschlichem 5-HT_{2C} enthielt:

5'-TTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATT-3' (Seq.-ID Nr. 14)

[0638] Der Antisense-Primer wurde von der untranslatierten 3'-Region von endogenem menschlichem 5-HT_{2C} abgeleitet:
5'-ATTCTAGACATATGTAGCTTGTACCGT-3' (Seq.-ID Nr. 15)

[0639] Das resultierende PCR-Fragment, Fragment D, enthielt die letzten 22 bp von endogenem menschlichem 5-HT_{2A}-TM7 an den zytoplasmatischen Schwanz von endogenem menschlichem 5-HT_{2C} fusioniert. Ein zweiter PCR-Durchgang wurde durchgeführt, wobei Fragment D verwendet wurde und die Co-Matze endogenes menschliches 5-HT_{2A} war, das vorher mit Acc I verdaut worden war, um unerwünschte Amplifikation zu vermeiden. Der verwendete Antisense-Primer war Seq.-ID Nr. 15 (die Sequenzen für Seq.-ID Nr. 15 und 2 sind gleich), und der Sense-Primer war von endogenem menschlichem 5-HT_{2A} abgeleitet:
5'-ATCACCTACTTCTAACTA-3' (Seq.-ID Nr. 16).

[0640] Die PCR-Bedingungen waren im ersten PCR-Durchgang wie in Beispiel 2, Abschnitt B2(a) beschrieben, mit der Ausnahme, dass die Anellierungstemperatur 48°C betrug und die Verlängerungsdauer 90 s war. Das resultierende 710-bp-PCR-Produkt wurde mit Apa I und Xba I verdaut und verwendet, um das entsprechende Apa-I-Xba-I-Fragment von entweder (a) endogenem menschlichem 5-HT_{2A} oder (b) 5-HT_{2A} durch 2C IC₃ zu ersetzen, um (a) endogenes menschliches 5-HT_{2A} mit einem endogenen menschlichen zytoplasmatischen 5-HT_{2C}-Schwanz bzw. (b) AP-3 zu erzeugen.

4. AP-4-cDNA

[0641] Diese Mutante wurde durch den Ersatz der Region von menschlichem 5-HT_{2A} von Aminosäure 247, der Mitte von TM5 direkt nach Pro²⁴⁶, bis Aminosäure 337, der Mitte von TM6 direkt vor Pro³³⁸, durch die entsprechende Region von AP-1-cDNA erzeugt. Zu Vereinfachung wird die Übergangsstelle 5-HT_{2A}-in TM5 als „2A-2C-Übergangsstelle“ bezeichnet, und die Übergangsstelle in TM6 als „2C-2A-Übergangsstelle“.

[0642] Drei PCR-Fragmente mit den gewünschten Hybrid-Übergangsstellen wurden erzeugt. Das 5'-Fragment aus 561 bp mit der 2A-2C-Übergangsstelle in TM5 wurde durch PCR unter Verwendung von endogenem menschlichem 5-HT_{2A} als Matze, Seq.-ID Nr. 11 als Sense-Primer und eine Antisense-Primer, der aus 13 bp

von 5-HT_{2C} gefolgt von 20 bp 5-HT_{2A}-Sequenz abgeleitet war, hergestellt:
5'-CCATAATCGTCAGGGGAATGAAAAATGACACAA-3' (Seq.-ID Nr. 17)

[0643] Das mittlere Fragment der 323 bp enthält eine endogene menschliche 5-HT_{2C}-Sequenz, die von der Mitte von TM5 bis zur Mitte von TM6 abgeleitet ist, flankiert von 13 bp von 5-HT_{2A}-Sequenzen von der 2A-2C-Übergangsstelle und der 2C-2A-Übergangsstelle. Dieses mittlere Fragment wurde unter Verwendung von AP-1-cDNA als Matrize, einem Sense-Primer mit 13 bp 5-HT_{2A} gefolgt von 20 bp von 5-HT_{2C}-Sequenzen über die 2A-2C-Übergangsstelle und mit der Sequenz:

5'-ATTTCATTCCCCGTGACGATTATGGTATTAC-3' (Seq.-ID Nr. 18);

als Antisense-Primer mit 13 bp von 5-HT_{2A} gefolgt von 20 bp von 5-HT_{2C}-Sequenzen über die 2C-2A-Übergangsstelle mit der Sequenz:

5'-TGATGAAGAAAGGGCACCATGATCAGAAACA-3' (Seq.-ID Nr. 19)

hergestellt.

[0644] Das 3'-Fragment aus 487 bp mit der 2C-2A-Übergangsstelle wurde durch PCR unter Verwendung von menschlichem 5-HT_{2A} als Matrize und einem Sense-Primer mit der folgenden Sequenz von der 2C-2A-Übergangsstelle:

5'-GATCATGTGGTGCCTTCTTCATCACAAACAT-3' (Seq.-ID Nr. 20)

hergestellt, wobei der Antisense-Primer Seq.-ID Nr. 6 (siehe oben in Bezug auf Seq.-ID Nr. 6 und 10) war.

[0645] Zwei zweite Durchgänge von PCR-Reaktionen wurden separat durchgeführt, um das 5'- und mittlere Fragment (5'M PCR) und das mittlere und 3'-Fragment (M3' PCR) zu binden. Die 5'M-PCR-Co-Matrize war das 5'- und mittlere PCR-Fragment, wie es oben beschrieben ist, der Sense-Primer war Seq.-ID Nr. 11, und der Antisense-Primer war Seq.-ID Nr. 19. Das 5'M-PCR-Verfahren resultierte in einem 857-bp-PCR-Fragment.

[0646] Die M3' PCR nutzte das mittlere und M3'-PCR-Fragment, das oben beschrieben wurde, als Co-Matrize, Seq.-ID Nr. 18 als Sense-Primer und Seq.-ID Nr. 6 (siehe oben in Bezug auf Seq.-ID Nr. 6 und 10) als Antisense-Primer, was ein 784-bp-Amplifikationsprodukt ergab. Der letzte PCR-Durchgang wurde unter Verwendung der 857-bp- und 784-bp-Fragmente aus dem zweiten PCR-Durchgang als Co-Matrize und Seq.-ID Nr. 11 und Seq.-ID Nr. 6 (siehe oben in Bezug auf Seq.-ID Nr. 6 und 10) als Sense- bzw. Antisense-Primer durchgeführt. Das 1,32-kb-Amplifikationsprodukt aus dem letzten PCR-Durchgang wurde mit Pst I und Eco RI verdaut. Das resultierende 1-kb-Pst-I-Eco-RI-Fragment wurde verwendet, um das entsprechende Fragment des endogenen menschlichen 5-HT_{2A} zu ersetzen, um ein mutiertes 5-HT_{2A} mit 5-HT_{2C} zu erzeugen: S310K/IC3. Das Apa-I-Xba-Fragment von AP3 wurde verwendet, um das entsprechende Fragment im mutierten 5-HT_{2A} durch 5-HT_{2C} zu ersetzen: S310K/IC3, um AP4 zu erzeugen.

BEISPIEL 3

Rezeptorexpression:

A. pCMV

[0647] Obwohl zahlreiche verschiedene Zellen auf dem Gebiet der Erfindung zur Verfügung stehen, ist der verwendete Vektor zur Verwendung für sowohl endogene als auch nicht endogene Rezeptoren, wie sie hierin erläutert sind, besonders bevorzugt pCMV. Dieser Vektore wurde am 13. Oktober 1998 in der American Type Culture Collection (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209, USA) hinterlegt, und zwar gemäß den Bestimmungen des Budapester Vertrags betreffend die internationale Anerkennung der Hinterlegung von Mikroorganismen für die Zwecke von Patentverfahren. Die DNA wurde von der ATCC getestet und als lebensfähig eingestuft. Die ATCC hat pCMV folgende Hinterlegungsnummer zugeordnet: ATCC Nr. 203351. Siehe [Fig. 8](#).

B. Transfektionsverfahren

[0648] Für den allgemeinen Test ([³⁵S]GTPyS; Beispiel 4) und den Antagonistenbindungstest (Mesulergin; Beispiel 15) wurde eine Transfektion von COS-7- oder 293T-Zellen laut der folgenden Arbeitsvorschrift durchgeführt.

[0649] Am Tag 1 wurden 5×10^6 COS-7-Zellen oder 1×10^7 293T-Zellen pro 150-mm-Platte ausplattiert. Am Tag 2 wurden zwei Reaktionsröhren vorbereitet (die Angaben für die Röhrchen sind Werte pro Platte): Röhrchen A wurde vorbereitet, indem 20 µg DNA (z.B. pCMV-Vektor; pCMV-Vektor-Ap-1-cDNA usw.) in 1,2 ml se-

rumfreies DMEM (Irvine Scientific, Irvine, CA, USA) gemischt wurden; Röhrchen B wurde vorbereitet, indem 120 µl Lipofectamin (Gibco BRL) in 1,2 ml serumfreies DMEM gemischt wurden. Röhrchen A und B wurden dann durch (mehrmaliges) Umdrehen vermischt, gefolgt von einer 30–40-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird als „Transfektionsgemisch“ bezeichnet. Platierte COS-7-Zellen wurden mit 1× PBS gewaschen, wonach 10 ml serumfreies DMEM zugesetzt wurden. 2,4 ml des Transfektionsgemisches wurden dann zu den Zellen zugesetzt, gefolgt von einer 4-stündigen Inkubation bei 37°C/5% CO₂. Dann wurde das Transfektionsgemisch abgesaugt, gefolgt vom Zusatz von 25 ml DMEM/10% fötalem Rinderserum. Die Zellen wurden bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Nach 72 h Inkubation wurden die Zellen geerntet und für die Analyse verwendet.

BEISPIEL 4

GTP-Membranbindungs-Scintillation-Proximity-Test

[0650] Die Vorteile der Verwendung der [³⁵S]GTPγS-Bindung zur Messung der konstitutiven Aktivierung sind, dass (a) die [³⁵S]GTPγS-Bindung für alle G-Protein-gebundenen Rezeptoren verwendet werden kann; und (b) die [³⁵S]GTPγS-Bindung proximal an der Membranoberfläche ist, wodurch die Wahrscheinlichkeit geringer ist, dass Molekül aufgenommen werden, die sich auf die intrazelluläre Kaskade auswirken. Beim Test wird die Fähigkeit von G-Protein-gebundenen Rezeptoren genutzt, [³⁵S]GTPγS-Bindung an Membranen zu stimulieren, welche die relevanten Rezeptoren exprimieren. Deshalb kann der Test verwendet werden, um Verbindungen an den geoffneten Serotoninrezeptoren direkt zu screenen.

[0651] [Fig. 9](#) zeigt die Nützlichkeit eines Scintillation-Proximity-Tests bei der Überwachung der Bindung von [³⁵S]GTPγS an Membranen, die z.B. den endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor exprimieren, der in COS-Zellen exprimiert wird. Kurz gesagt sieht eine bevorzugte Arbeitsvorschrift für den Test so aus, dass der Test 20 min in 20 mM HEPES, pH 7,4, Bindungspuffer 0,3 nM [³⁵S]GTPγS und 12,5 µg Membranprotein und 1 µM GDP inkubiert wurde. Weizenkeim-Agglutinin-Perlen (25 µl; Amersham) wurden dann zugesetzt, und das Gemisch wurde weitere 30 m in lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Röhrchen wurden dann bei 1500 × g 5 min lang bei Raumtemperatur zentrifugiert und danach in einem Szintillationszähler gezählt. Wie in [Fig. 9](#) zu sehen stimulierte Serotonin, das als endogener Ligand den 5-HT_{2C}-Rezeptor aktiviert, [³⁵S]GTPγS-Bindung an die Membranen auf konzentrationsabhängige Weise. Die stimulierte Bindung wurde durch 30 µM Mianserin, eine Verbindung, die als klassischer 5-HT_{2C}-Antagonist betrachtet wird, aber auch als inverser 5-HT_{2C}-Agonist bekannt ist, vollständig gehemmt.

[0652] Obwohl dieser Test die agonisteninduzierte Bindung von [³⁵S]GTPγS an Membranen misst und routinemäßig zur Messung der konstitutiven Aktivität von Rezeptoren verwendet werden kann, können die derzeitigen Kosten von Weizenkeim-Agglutinin-Perlen ein Hindernis darstellen. Eine weniger teure aber gleichermaßen geeignete Alternative erfüllt ebenfalls die Bedürfnisse von Screening-Verfahren im großen Maßstab. Flash-Platten und Wallac™-Scintistrips können verwendet werden, um einen Hochdurchsatz-[³⁵S]GTPγS-Bindungstest durchzuführen. Dieses Verfahren ermöglicht außerdem die Überwachung der tritiierten Ligandenbindung an den Rezeptor, während gleichzeitig die Wirksamkeit über die [³⁵S]GTPγS-Bindung überwacht wird. Dies ist möglich, weil der Wallac™-Beta-Zähler zwischen Energiefenstern umschalten kann, um sowohl Tritium als auch ³⁵S-markierte Sonden zu analysieren.

[0653] Außerdem kann dieser Test zur Detektion anderer Arten von Membranaktivierung verwendet werden, die zu Rezeptoraktivierung führen. Der Test kann beispielsweise zur Überwachung der ³²P-Phosphorylierung verschiedener Rezeptoren (einschließlich G-Protein-gebundener und Tyrosinkinaserezeptoren) eingesetzt werden. Wenn die Membranen zum Boden des Wells zentrifugiert werden, aktiviert der gebundene [³⁵S]GTPγS- oder der ³²P-posphorylierte Rezeptor die auf den Wells aufgebrachten Szintillationssubstanz. die Verwendung von Scinti®-Strips (Wallac™) zeigt dieses Prinzip. Außerdem kann dieser Test zur Messung der Ligandenbindung an Rezeptoren unter Verwendung von radioaktiv markierten Liganden verwendet werden. Der radioaktiv markierte, gebundene Ligand wird ebenfalls zum Boden des Wells zentrifugiert und aktiviert die Szintillationssubstanz. Der [³⁵S]GTPγS-Test gibt parallele Ergebnisse zu den herkömmlichen Test an Rezeptoren mit dem zweiten Messenger.

[0654] Wie in [Fig. 10](#) dargestellt stimuliert Serotonin die Bindung von [³⁵S]GTPγS an den endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor, während Mianserin diese Reaktion hemmt; außerdem agiert Mianserin als partieller inverser Agonist, indem es die basale konstitutive Bindung von [³⁵S]GTPγS an Membranen hemmt, die den endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor exprimieren. Wie erwartet gibt es keine Agonistenreaktion in Abwesenheit von GDP, da kein GDP vorhanden ist, um [³⁵S]GTPγS zu ersetzen. Dieses Testsystem zeigt

nicht nur die Reaktion des nativen 5-HT_{2C}-Rezeptors auf, sondern es misst auch die geförderte Bindung von [³⁵S]GTPγS an Membranen.

[0655] [Fig. 11A](#) und [Fig. 11B](#) zeigen die geförderte Bindung von [³⁵S]GTPγS an Membranen, die aus 293T-Zellen hergestellt wurden, welche den Kontrollvektor alleine exprimieren, wobei der native menschliche 5-HT_{2C}-Rezeptor oder der AP-1-Rezeptor beobachtet wurde (Daten nicht angeführt). Die Gesamtproteinkonzentration in diesem Test wirkt sich auf das Gesamtausmaß der [³⁵S]GTPγS-Bindung für jeden Rezeptor aus. Der Unterschied im cpm-Wert zwischen transfiziertem CMV und der konstitutiv aktiven Rezeptormutante stieg von 1000 cpm bei 10 µg/Well auf etwa 6–8000 cpm bei 75 µg/Well Proteinkonzentration, wie in [Fig. 11](#) dargestellt ist.

[0656] Der AP-1-Rezeptor wies den höchsten Wert der konstitutiven Aktivierung auf, gefolgt vom Wildtyp-Rezeptor, der ebenfalls eine [³⁵S]GTPγS-Bindung über dem Basiswert aufwies. Das stimmt mit der Fähigkeit des endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptors überein, intrazelluläres IP₃ in Abwesenheit von 5HT-Stimulierung zu akkumulieren (Beispiel 6), aber auch mit veröffentlichten Daten, die behaupten, dass der endogene menschliche 5-HT_{2C}-Rezeptor einen hohe natürliche Basisaktivität besitzt. Daher zeigt der AP-1-Rezeptor, dass die konstitutive Aktivität durch proximale [³⁵S]GTPγS-Bindungsvorgänge an der Membrangrenzfläche gemessen werden kann.

BEISPIEL 5

Serotoninrezeptor-Agonisten-1-Antagonisten-kompetitiver Bindungstest

[0657] Membranen wurde aus transfizierten COS-7-Zellen (siehe Beispiel 3) durch Homogenisierung in 20 mM HEPES und 10 mM EDTA, pH 7,4 hergestellt und bei 49.000 × g 15 min lang zentrifugiert. Das Pellet wurde in 20 mM HEPES und 0,1 mM EDTA, pH 7,4 resuspendiert, 10 s lang unter Verwendung eines Polytron-Homogenisators (Brinkman) bei 5000 U/min homogenisiert und bei 49.000 × g 15 min lang zentrifugiert. Das endgültige Pellet wurde in 20 mM HEPES und 10 mM MgCl₂, pH 7,4 resuspendiert, 10 s lang unter Verwendung eines Polytron-Homogenisators (Brinkman) bei 5000 U/min homogenisiert.

[0658] Die Tests wurden dreifach in Volumina von 200 µl in 96-Well-Platten durchgeführt. Der Testpuffer (20 mM HEPES und 10 mM MgCl₂, pH 7,4) wurde verwendet, um Membranen zu verdünnen, ³H-LSD, ³H-Mesulergin, Serotonin (um nichtspezifische LSD-Bindung zu definieren) und Mianserin (um nichtspezifische Mesulerginbindung zu definieren). Die Endkonzentrationen im Test waren 1 mM ³H-LSD oder 1 nM ³H-Mesulergin, 50 µg Membranprotein und 100 µm Serotonin oder Mianserin. LSD-Tests wurden 1 h lang bei 37°C inkubiert, während Mesulergin-Tests 1 h lang bei Raumtemperatur inkubiert wurden. Die Tests wurden durch rasche Filtration auf Wallac-Filtermat Typ B mit einem eiskalten Bindungspuffer unter Verwendung eines Skatron-Zel lerntegeräts beendet. Die Radioaktivität wurde in einem Wallac-1205-BetaPlate-Zähler bestimmt.

BEISPIEL 6

Intrazellulärer-IP₃-Akkumulationstest

[0659] Für den IP₃-Akkumulationstest wurde eine andere Transfektionsvorschrift als die in Beispiel 3 angeführt verwendet. Im folgenden Beispiel waren die Arbeitsvorschriften für Tag 1–3 etwas anders als die, mit denen die Daten für [Fig. 12](#) und [Fig. 14](#) und für [Fig. 13](#) und [Fig. 15](#) erstellt wurden; die Arbeitsvorschrift für Tag 4 war bei allen Bedingungen gleich.

A. COS-7- und 293-Zellen

[0660] Am Tag 1 wurden COS-7- oder 293-Zellen auf 24-Well-Platten plattiert, üblicherweise 1 × 10⁵ Zellen/Well bzw. 2 × 10⁵ Zellen/Well. Am Tag 2 wurden die Zellen transfiziert, indem zuerst 0,25 µg DNA (siehe Beispiel 3) in 50 µl serumfreiem DMEM/Well und dann 2 µl Lipofectamin in 50 µl serumfreiem DMEM/Well eingemischt wurden. Die Lösungen („Transfektionsmedien“) wurden vorsichtig vermischt und 15–30 min, lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Zellen wurden mit 0,5 ml PBS gewaschen, und dann wurden 400 µl serumfreies Medium mit dem Transfektionsmedium vermischt und zu den Zellen zugesetzt. Die Zellen wurden dann 3–4 h lang bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Dann wurde das Transfektionsmedium entfernt und mit 1 ml/Well normalem Wachstumsmedium ersetzt. Am Tag 3 wurde das Medium entfernt, und die Zellen wurden mit 5 ml PBS gewaschen und abgesaugt. Dann wurden 2 ml Trypsin (0,05%) pro Platte zugesetzt. Nach 20–30 s wurde warmes 293-Medium zu den Platten zugesetzt, die Zellen wurden vorsichtig resuspendiert und dann gezählt. Insgesamt

samt 55.000 Zellen wurden zu sterilem Poly-D-Lysin-behandelten 96-Well-Mikrotitierplatten zugesetzt, und die Zellen wurden während einer 6-stündigen Inkubation in einem Inkubator binden gelassen. Dann wurde das Medium abgesaugt und 1 ml inositolfreies/serumfreies Medium (GIBCO BRL) wurde zu jedem Well mit 0,25 µCi ^3H -Myo-Inositol/Well zugesetzt, und die Zellen wurden über Nacht 16–18 h lang bei 37°C/5% CO₂ inkubiert. Arbeitsvorschrift A.

B. 293-Zellen

[0661] Am Tag 1 wurden 13×10^6 293-Zellen pro 150-mm-Platte ausplattiert. Am Tag 2 wurden pro Platte 2 ml serumfreies Optimeml (Invitrogen Corporation) zugesetzt, gefolgt von 60 µl Lipofectamin und 16 µg cDNA. Es gilt anzumerken, dass Lipofectamin zu Optimeml zugesetzt und gründlich eingemischt werden muss, bevor die cDNA zugesetzt wird. Während sich Komplexe aus Lipofectamin und cDNA bilden, wird das Medium vorsichtig abgesaugt, und die Zellen werden vorsichtig mit 5 ml Optimeml gespült, gefolgt von einer vorsichtigen Absaugung. Dann werden 12 ml Optimeml zu jeder Platte zugesetzt, und 2 ml Transfektionslösung werden zugesetzt, gefolgt von einer 5-stündigen Inkubation bei 37°C in einem 5%-CO₂-Inkubator. Dann werden die Platten vorsichtig abgesaugt, und 25 ml Complete Media werden zu jeder Platte zugesetzt, wonach die Zellen bis zur Verwendung inkubiert werden. Am Tag 3 werden die Zellen mit 2 ml 0,05% Trypsin 20–30 s lang trypsinisiert, gefolgt vom Zusatz von 10 ml erwärmtem Medium, wonach das Ganze vorsichtig trituriert wird, um die Zellen aufzulösen, und dann werden vorsichtig weitere 13 ml erwärmtes Medium zugesetzt. Die Zellen werden gezählt, und dann werden 55.000 Zellen zu sterilen Poly-D-Lysin-behandelten 96-Well-Platten zugesetzt. Die Zellen werden über einen Zeitraum von 6 h bei 37°C in einem 5%-CO₂-Inkubator inkubiert. Dann wird das Medium vorsichtig abgesaugt, und 100 µl warmes inositolfreies Medium plus 0,5 µCi ^3H -Inositol werden zu jedem Well zugesetzt, wonach die Platten 18–20 h lang bei 37°C in einem 5%-CO₂-Inkubator inkubiert werden.

[0662] Am Tag 4 wird das Medium vorsichtig abgesaugt, und dann werden 0,1 ml des Testmediums mit inositolfreiem/serumfreiem Medium, 10 µM Pargylin, 10 mM Lithiumchlorid und der Testverbindung in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt. Die Platten wurden dann 3 h lang bei 37°C inkubiert, wonach die Wells vorsichtig abgesaugt wurden. Dann wurden 200 µl eiskalte 0,1 M Ameisensäure zu jedem Well zugesetzt. Danach können die Platten an diesem Punkt bei –80°C gefroren werden, bis sie weiter bearbeitet werden. Gefrorene Platten werden dann im Laufe einer Stunde aufgetaut, und der Inhalt der Wells (etwa 200 µl) wird über 400 µl gewaschenes Ionenaustauschharz (AG 1-X8) gegeben, das sich in einer Multi-Screen-Filtration-Platte befindet, und 10 min lang inkubiert, gefolgt von einer Filtration unter Vakuumdruck. Das Harz wird dann neunmal mit 200 µl Wasser gewaschen, wonach tritierte Inositolphosphate in eine Sammelplatte eluiert werden, indem 200 µl 1 M Ammoniumformiat zugesetzt werden, gefolgt von weiteren 10 min Inkubation. Dann wird der Eluent in 20-ml-Szintillationsphiolen gefüllt, 8 ml SuperMix- oder Hi-Safe-Szintillations-Gemische werden zugesetzt, und die Phiolen werden 0,1–1 min lang in einem Wallac-1414-Szintillationszähler gezählt.

[0663] [Fig. 12](#) zeigt eine IP₃-Produktion aus dem menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptor, der unter Verwendung der gleichen Punktmutation wie in Casey erläutert mutiert wurde, was den Rattenrezeptor konstitutiv aktiv machte. Die Ergebnisse in [Fig. 12](#) stützen die Ansicht, dass, wenn die Punktmutation, die den Rattenrezeptor aktiviert, in den menschlichen Rezeptor eingeführt wird, wenig Aktivierung des Rezeptor erreicht wird, die ein geeignetes Screening der Kandidatenverbindungen ermöglichen würden, wobei die Reaktion nur leicht über der des endogenen menschlichen 5-HT_{2A}-Rezeptors liegt. Im Allgemeinen ist eine Reaktion bevorzugt, die zumindest 2 × so stark ist wie die endogene Reaktion.

[0664] [Fig. 13](#) zeigt einen Vergleich zwischen IP₃-Produktion aus einem endogenen 5-HT_{2A}-Rezeptor und der AP4-Mutation. Die Ergebnisse in [Fig. 13](#) stützen die Ansicht, dass, wenn die neue hierin geoffenbare Mutation verwendet wird, eine starke Reaktion in Form von konstitutiver IP₃-Akkumulation erreicht wird (z.B. mehr als 2 × so stark wie die des endogenen Rezeptors).

[0665] [Fig. 14](#) zeigt die IP₃-Produktion aus AP3. Die in [Fig. 14](#) angeführten Ergebnisse stützen die Ansicht, dass, wenn die neue hierin geoffenbare Mutation verwendet wird, eine starke Reaktion in Form von konstitutiver IP₃-Akkumulation erreicht wird.

[0666] [Fig. 15](#) ist ein Balkendiagramm, das einen Vergleich der IP₃-Akkumulation zwischen einem endogenen menschlichen 5-HT_{2C}-Rezeptor und AP-1 zeigt. Es gilt anzumerken, dass der endogene Rezeptor im Vergleich zu den CMV-transfizierten Kontrollzellen einen hohen Grad an natürlicher konstitutiver Aktivität aufweist (d.h. der endogene Rezeptor scheint konstitutiv aktiviert zu sein).

Beispiel 7: In-vitro-Bindung eines 5HT_{2A}-Rezeptors

Tiere:

[0667] Tiere (Sprague-Dawley-Ratten) wurden getötet, und ihre Gehirne wurden rasch entnommen und in Isopentan eingefroren, das bei -42°C gehalten wurden. Horizontale Schnitte wurden auf einem Kryostat hergestellt und bei -20°C gehalten.

LSD-Verdrängungsvorschrift

[0668] Lysergsäurediethylamid (LSD) ist ein starker 5HT_{2A}-Rezeptor und Dopamin-D2-Rezeptorligand. Eine Indikation der Selektivität von Verbindungen vor einen dieser oder beide Rezeptoren umfasst die Verdrängung von radioaktiv markiertem, gebundenem LSD aus vorbehandelten Gehirnschnitten. Für diese Studien wurde radioaktiv markiertes ¹²⁵I-LSD (NEN Life Sciences, Boston, Mass., USA, Katalognummer NEX-199) verwendet; auch Spiperon (RBI, Natick, Mass., USA, Katalognummer s-128, ein 5HT_{2A}-Rezeptor und Dopaamin-D2-Rezeptorantagonist wurde ebenfalls verwendet. Der Puffer bestand aus 50 nM TRIS-HCl, pH 7,4.

[0669] Die Gehirnschnitte wurden in (a) Puffer plus 1 nM ¹²⁵I-LSD; (b) Puffer plus 1 nM plus 1 nM ¹²⁵I-LSD und 1 μM Spiperon inkubiert; oder in Puffer plus 1 nM ¹²⁵I-LSD und 1 μM Verbindung 1, und zwar 30 min lang bei Raumtemperatur. Die Schnitte wurden dann 2 × 10 min lang bei 4°C im Puffer gewaschen, gefolgt von 20 s in destilliertem H₂O. Danach wurden die Objekträger luftgetrocknet.

[0670] Nach dem Trocknen wurden die Schnitte auf einen Röntgenfilm (Kodak Hyperfilm) aufgelegt und dieser damit 4 Tage lang belichtet.

Analyse:

[0671] Die [Fig. 16A](#)-C stellen repräsentative autographische Grauskalen-Schnitte aus dieser Studie dar. [Fig. 16A](#) weist vor allem in der vierten Schicht des Cortex cerebri (hauptsächlich 5HT_{2A}-Rezeptoren) und des Nucleus caudatus (hauptsächlich Dopamin-D2-Rezeptoren und einigen 5HT_{2A}-Rezeptoren) dunklere Bereiche auf (aufgrund der ¹²⁵I-LSD-Bindung). Wie in [Fig. 16B](#) zu sehen verdrängt Spiperon, das ein 5HT_{2A}- und Dopamin-D2-Antagonist ist, das I¹²⁵-LSD von diesen Rezeptoren, sowohl im Cortex als auch im Caudatus. Wie in [Fig. 16C](#) zu sehen scheint Verbindung S-1610, [3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]carbaminsäure-4-methoxyphenylester, das ¹²⁵I-LSD selektiv vom Cortex (5HT_{2A}), nicht aber vom Caudatus (Dopamin D2) zu verdrängen.

BEISPIEL 7

Screening-Verbindungen mit bekannterweise 5-HT_{2C}-Antagonistenaktivität gegen einen nichtendogenen, konstitutiv aktivierten menschlichen Serotoninrezeptor: AP-1

[0672] Eine Endkonzentration von 12,5 μg Membranen aus COS-7-Zellen (siehe Beispiel 3), die vorübergehend den konstitutiv aktivierten, mutierten, menschlichen 5HT_{2C}-Rezeptor-AP-1-exprimierten, wurden mit einem Bindungspuffer (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 20 mM MgCl₂·6H₂O, 0,2% Saponin und 0,2 mM Ascobat), GDP (1 μM) und einer Verbindung in einem 96-Well-Format 60 min lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platten wurden dann bei 4.000 U/min 15 min lang zentrifugiert, gefolgt vom Absaugen des Reaktionsgemisches und einem 1-minütigen Zählen in einem WallacTM-MicroBeta-Plate-Szintillationszähler. Von einer Reihe von Verbindungen, von denen bekannt ist, dass sie 5HT_{2C}-Antagonistenaktivität aufweisen, wurde bestimmt, dass sie im [³⁵S]GTPyS-Bindungstest unter Verwendung von AP-1-aktiv sind. IC₅₀-Bestimmungen wurden für diese im Handel erhältlichen Verbindungen (RBI, Natick, Mass., USA) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Bei jeder Bestimmung wurden acht Konzentrationen von Testverbindungen dreifach getestet. Die negative Kontrolle in diesen Versuchen bestand aus einem AP-1-Rezeptor ohne Zusatz einer Testverbindung, und die positive Kontrolle bestand aus 12,5 μg/Well COS-7-Zellmembranen, die den CMV-Promotor exprimierten, und zwar ohne exprimierten AP-1-Rezeptor.

TABELLE 5

Testverbindung	Bekannte Pharmakologie	IC ₅₀ (nM) in GTP- γ -[³⁵ S]
		Test
Metergolin	5HT2/1C-Antagonist	32,0
Mesulergin	5HT2/1C-Antagonist	21,2
Methysergid	5HT2/1C-Antagonist	6,1
Methiothepin	5HT1-Antagonist	20,4
Normethylclozapin	5HT2/1C-Antagonist	21,4
Fluoxetin	5HT-Wiederaufnahmehemmung	114,0
Ritanserin	5HT2/1C-Antagonist	19,4

[0673] Die IC₅₀-Ergebnisse bestätigen, dass die sieben getesteten Verbindungen Antagonistenaktivität am AP-1-Rezeptor aufweisen.

BEISPIEL 8

Rezeptorbindungstest

[0674] Neben den hierin beschriebenen Verfahren besteht ein anderes Mittel zur Beurteilung einer Testverbindung in der Bestimmung der Bindungsaffinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor. Diese Testart erfordert im Allgemeinen einen radioaktiv markierten Liganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Werden keine bekannten Liganden für den 5-HT_{2A}-Rezeptor und radioaktive Markierungen dafür verwendet, können Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem Radioisotop markiert und in einem Test zu Beurteilung der Affinität einer Testverbindung zum 5-HT_{2A}-Rezeptor verwendet werden.

[0675] Eine radioaktiv markierte 5-HT_{2A}-Verbindung der Formel (I) kann in einem Screenin-Test verwendet werden, um Verbindungen zu identifizieren/beurteilen. Allgemein gesagt kann eine neu synthetisierte oder identifizierte Verbindung (d.h. Testverbindung) auf ihre Fähigkeit beurteilt werden, die Bindung der „radioaktiv markierten Verbindung der Formel (I)“ an den 5-HT_{2A}-Rezeptor zu verringern. Demgemäß hängt die Fähigkeit, mit der „radioaktiv markierten Verbindung der Formel (I)“ oder dem radioaktiv markierten 5-HT_{2A}-Liganden um die Bindung an den 5-HT_{2A}-Rezeptor zu konkurrieren, direkt mit der Bindungsaffinität der Testverbindung an den 5-HT_{2A}-Rezeptor zusammen.

TESTVORSCHRIFT ZUR BESTIMMUNG DER REZEPTORBINDUNG FÜR 5-HT_{2A}:A. 5-HT_{2A}-Rezeptor-Herstellung

[0676] Vorübergehend mit 10 µg menschlichem 5-HT_{2A}-Rezeptor und 60 µl Lipofectamin (pro 15-cm-Schale) transfierte 293-Zellen (menschliche Niere, ATCC) wurden 24 h lang (75% Konfluenz) unter Medienaustausch gezüchtet und mit 10 ml/Schale Hepes-EDTA-Puffer (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7,4) entfernt. Die Zellen werden dann in einer Beckman-Coulter-Zentrifuge 20 min lang, 17.000 U/min (JA-25.50 Rotor) zentrifugiert. Danach wird das Pellet in 20 mM Hepes + 1 mM EDTA, pH 7,4 resuspendiert und mit einem 50-ml-Dounce-Homogenisator homogenisiert und erneut zentrifugiert. Nachdem der Überstand entfernt wurde, werden die Pellets bis zu ihrer Verwendung in einem Bindungstest bei -80°C gelagert. Bei Verwendung im Test werden die Membranen 20 min lang auf Eis aufgetaut, und dann werden 10 ml Inkubationspuffer (20 mM Hepes, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7,4) zugesetzt. Die Membranen werden dann gewirbelt, um das rohe Membranpellet zu resuspendieren, und mit einem Brinkman-PT-3100-Polytron-Homogenisator 15 s lang bei Einstellung 6 homogenisiert. Die Konzentration des Membranproteins wird unter Verwendung des BRL-Bradford-Protein-Tests bestimmt.

B. Bindungstest

[0677] Für die Gesamtbindung wird ein Gesamtvolumen von 50 µl auf geeignete Weise verdünnte Membranen (in einem Testpuffer verdünnt, der 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM MgCl₂ und 1 mM EDTA enthält; 5–50 µg Protein) zu 96-Well-Polypropylen-Mikrotiterplatten zugesetzt, gefolgt vom Zusatz von 100 µl Testpuffer und 50 µl radiomarkiertem 5-HT_{2A}-Ligand. Für nichtspezifische Bindung werden 50 µl Testpuffer anstelle von 100 µl und weitere 50 µl von 10 µM kaltem 5-HT_{2A} zugesetzt, bevor 50 µl radioaktiv markierter 5-HT_{2A}-Ligand zugesetzt werden. Die Platten werden dann 60–120 min lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Bindungsreaktion wird beendet, indem die Testplatten durch eine Microplate-Devices-GF/C-Unifilter-Filtrationsplatte mit einem Brandell-96-Well-Plattenernter filtriert werden, gefolgt vom Waschen mit kaltem 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 0,9% NaCl. Dann wird der Boden der Filtrationsplatte versiegelt, 50 µl Optiphase Supermix wird zu jedem Well zugesetzt, die Oberseiten der Platten werden versiegelt, und die Platten werden in einem Trilux-MicroBeta-Szintillationszähler gezählt. Für Verbindungskompetitionstests werden anstelle von 100 µl Testpuffer 100 µl einer geeigneten verdünnten Testverbindung zu geeigneten Wells zugesetzt, gefolgt vom Zusatz von 50 µl radiomarkiertem 5-HT_{2A}-Ligand.

C. Berechnungen

[0678] Die Testverbindungen werden anfangs bei 1 und 0,1 µM und dann in Konzentrationsbereichen getestet, die so gewählt sind, dass die mittlere Dosis etwa 50% Hemmung der Bindung eines radioaktiv markierten 5-HT_{2A}-Liganden (d.h. IC₅₀) verursachen würde. Eine spezifische Bindung in Abwesenheit einer Testverbindung (B_0) ist die Differenz aus Gesamtbindung (B_T) minus nichtspezifischer Bindung (NSB), und die spezifischen Bindung (in Gegenwart einer Testverbindung) (B) ist gleichermaßen die Differenz aus Verdrängungsbindung (B_D) minus nichtspezifischer Bindung (NSB). IC₅₀ wird aus einer Inhibitionsreaktionskurve bestimmt, logit-log-Diagramm von % B/B₀ im Vergleich zur Konzentration einer Testverbindung.

[0679] K_i wird beispielsweise durch die Umrechnung nach Cheng und Prustoff berechnet:

$$K_i = IC_{50}/(1 + [L]/K_D)$$

worin [L] die Konzentration eines radioaktiv markierten 5-HT_{2A}-Liganden ist, der im Test verwendet wird, und K_D die Dissoziationskonstante eines radioaktiv markierten 5-HT_{2A}-Liganden ist, der unter den gleichen Bindungsbedingungen unabhängig bestimmt wird.

BEISPIEL 9

Aktivität von Verbindungen der vorliegenden Erfindung im IP₃-Akkumulationstest:

[0680] Bestimmte Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre entsprechenden Aktivitäten im IP-Akkumulationstest sind in Tabelle 6 angeführt:

Tabelle 6

Verbindung Nr.	5-HT _{2A} (IC ₅₀)*
	IP ₃ -Akkumulationstest (nM)
20	0,45
60	1,10
61	8,57
79	13,0
84	12,2

* Die angeführten Werte sind Mittel aus zumindest drei Versuchen.

[0681] Die meisten der anderen Verbindungen der Beispiele wurden zumindest einmal getestet und wiesen IC₅₀-Aktivitäten im 5-HT_{2A}-IP₃-Akkumulationstest von zumindest 10 µM auf.

BEISPIEL 10

Wirksamkeit von Verbindungen der Erfindung bei der Linderung von DOI-induzierter Hypolokomotion bei Ratten

[0682] In diesem Beispiel wurden Verbindungen der Erfindung, wie z.B. Verbindung 1 und Verbindung 26, auf inverse Agonistenaktivität getestet, indem bestimmt wurde, ob diese Verbindungen DOI-induzierte Hypolokomotion bei Ratten in einer neuen Umgebung lindern kann. DOI ist ein starker 5HT2A/2C-Rezeptoragonist, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet.

Tiere:

[0683] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Harlan, San Diego, CA, USA) mit einem Gewicht von 200–300 g wurden für alle Test verwendet. Die Ratten wurden zu dritt oder zu viert in Käfige gegeben. Diese Ratten waren naiv in Bezug auf die Versuche und Arzneimittelbehandlung. Die Ratten wurden ein bis drei Tage vor dem Test an die Versuchsmanipulation akklimatisiert. Die Nacht vor dem Test erhielten die Ratten keine Nahrung.

Verbindungen:

[0684] (R)-DOI-HCl ($C_{11}H_{16}INO_2HCl$) wurde von Sigma-Aldrich bezogen und in 0,9% Kochsalzlösung gelöst. Verbindungen der Erfindung wurden bei Arena Pharmaceuticals Inc. synthetisiert und in 100% PEG 400 gelöst. DOI wurde s.c. in einem Volumen 1 ml/kg injiziert, während Verbindungen der Erfindung p.o. in einem Volumen von 2 ml/kg injiziert wurden.

Verfahren:

[0685] Der „Motor Monitor“ (Hamilton-Kinder, Poway, CA, USA) wurde für alle Aktivitätsmessungen verwendet. Dieses Gerät zeichnete das Aufsetzen auf die Hinterläufe unter Verwendung von Infrarot-Lichtstrahlen auf.

[0686] Die lokomotorische Aktivität wurde während des Lichtzyklus (0630–1830) zwischen 9:00 Uhr morgens und 4:00 nachmittags getestet. Die Tiere wurden vor Beginn des Tests 30 min lang an den Testraum akklimatisieren gelassen.

[0687] Bei der Bestimmung der Wirkung der Verbindungen der Erfindung auf DOI-induzierte Hypoaktivität wurde den Tieren zuerst in ihrem Käfig ein Vehikel oder die Verbindung der Erfindung (50 μ mol/kg) injiziert. Sechzig Minuten später wurde Kochsalzlösung oder DOI (0,3 mg/kg Salz) injiziert. 10 min nach der DOI-Verabreichung wurden die Tiere in das Aktivitätsgerät gesetzt, und das Aufsetzen wurde über einen Zeitraum von 10 min gemessen.

Statistiken und Ergebnisse:

[0688] Die Ergebnisse (gesamtes Aufsetzen in 10 min) wurden durch den t-Test analysiert. $P < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Wie in [Fig. 22](#) zu sehen linderte Verbindung 1 DOI-induzierte Hypolokomotion bei Ratten. Wie in [Fig. 23](#) zu sehen linderte auch Verbindung 26 DOI-induzierte Hypolokomotion bei Ratten.

BEISPIEL 11

Serotonin-5HT2A-Rezeptor-Belegungsstudien an Affen

[0689] In diesem Beispiel wurde die 5HT2A-Rezeptorbelegung einer Verbindung der Erfindung, nämlich Verbindung 1, gemessen. Die Studie wurde an Rhesusaffen unter Verwendung von PET und ^{18}F -Altanserin durchgeführt.

Radioligand:

[0690] Der PET-Radioligand, der für die Belegungsstudien verwendet wurde, war ^{18}F -Altanserin. Die Radio-synthese von ^{18}F -Altanserin wird in hochspezifischen Aktivitäten erreicht und ist für die radioaktive Markierung von 5HT2A-Rezeptoren in vivo geeignet (siehe Staley et al., Nucl. Med. Biol. 28, 271–279 (2001) und Literaturverweise darin). Fragen in Bezug auf Qualitätskontrolle (chemische und radiochemische Reinheit, spezifi-

sche Aktivität, Stabilität usw.) und die geeignete Bindung des Radioliganden wurden vor der Verwendung in PET-Versuchen in Rattenhirnschnitten untersucht.

Arzneimitteldosen und Formulierungen:

[0691] Kurz zusammengefasst wurde das Radiopharmakon in steriler 0,9% Kochsalzlösung, pH etwa 6–7, gelöst. Die Verbindungen der Erfindung (Verbindung 1) wurden am Tag des PET-Versuchs in 60% PEG 400–40% steriler Kochsalzlösung gelöst.

[0692] Serotonin-5HT2A-Belegungsstudien an Menschen wurden mit M100.907 (Grunder et al., Neuropsychopharmacology 17, 175–185 (1997) und Talvik-Lofti et al., Psychopharmacology 148, 400–403 (2000)) durchgeführt. Eine hohe Belegung der 5HT2A-Rezeptoren wurde bei verschiedenen oralen Dosen (die untersuchten Dosen variierten von 6 bis 20 mg) berichtet. Eine Belegung von > 90% wurde beispielsweise bei einer Dosis 20 mg berichtet (Talvik-Lofti et al., w.o.), was etwa 0,28 mg/kg entspricht. Deshalb kann angenommen werden, dass eine i.v. Dosis von 0,1 bis 0,2 mg/kg M100.907 wahrscheinlich eine hohe Rezeptorbelegung bereitstellt. Eine Dosis von 0,5 mg/kg von Verbindung 1 wurde in diesen Studien verwendet.

PET-Versuche:

[0693] Ein Affe wurde mithilfe von Ketamin (10 mg/kg) anästhesiert und mithilfe von 0,7 bis 1,25% Isofluran unter Anästhesie gehalten. Typischerweise wies der Affe zwei i.v.-Kanülen auf, an jedem Vorderbein eine. Eine i.v.-Kanüle wurde verwendet, um den Radioliganden zu verabreichen, während die andere Kanüle zur Abnahme von Blutproben zur Gewinnung von pharmakokinetischen Daten über den Radioliganden sowie die kalten Arzneimittel verwendet wurde. Im Allgemeinen wurden schnelle Blutproben abgenommen, während der Radioligand verabreicht wurde, die dann gegen Ende des Scans abnahmen. Eine Volumen von etwa 1 ml Blut wurde pro Zeitpunkt abgenommen, das dann zentrifugiert wurde, und eine Menge des Plasmas wurde auf Radioaktivität im Blut gezählt.

[0694] Eine anfängliche Kontrollstudie wurde durchgeführt, um die Basislinien-Rezeptordichten zu messen. PET-Scans am Affen fanden in einem Abstand von zumindest zwei Wochen statt. Ein unmarkiertes Arzneimittel (Verbindung 1) wurde intravenös verabreicht, in 80% PEG 400:40% steriler Kochsalzlösung gelöst.

PET-Datenanalyse:

[0695] Die PET-Daten wurden unter Verwendung des Cerebellum als Bezugsregion und mithilfe des Verteilungsvolumenregion-(DVR-)Verfahrens analysiert. Dieses Verfahren wurde für die Analyse von ¹⁸F-altanerin-PET-Daten bei nichtmenschlichen Primaten und in Untersuchungen an Menschen eingesetzt (Smith et al., Synapse 30, 380–392 (1998)).

[0696] Die 5HT2A-Belegung (Versuch an Rhesusaffen) von Verbindung 1 ist in [Fig. 24–Fig. 27](#) zu sehen. Dargestellt sind die Ergebnisse einer 8-stündigen und einer 24-stündigen Untersuchung. Die Testverbindung wurde durch i.v. Infusion in 5,0 ml 80% PEG 400 verabreicht. Bei der 8-stündigen Untersuchung wurden venöse Blutproben 5 min nach Verbindung 1 und 15 min vor dem PET-Scan entnommen. Bei der 24-stündigen Untersuchung wurden venöse Blutproben 5 min nach Verbindung 1 und 10 min vor dem PET-Scan abgenommen.

[0697] Die Ergebnisse zeigen, dass die 5HT2A-Belegung von Verbindung 1 bei einer Dosis von 0,5 mg/kg 8 h nach der Arzneimittelverabreichung in den kortikalen Regionen, einem Bereich mit hoher 5HT2A-Rezeptordichte, etwa 90% beträgt. Diese Belegung fiel 24 h nach der Injektion auf etwa 80%, obwohl nach 8 h in Plasmaproben keine messbaren Konzentrationen test getesteten Arzneimittels vorhanden waren.

BEISPIEL 12

Wirkung von Verbindungen der Erfindung und Zolpidem auf die Delta-Power in Ratten

[0698] In diesem Beispiel wurde die Wirkung von Verbindungen der Erfindung, wie z.B. Verbindung 1 und Verbindung 26, auf den Schlaf und die Wachheit mit der des Bezugsarzneimittels Zolpidem verglichen. Die Arzneimittel wurden in der Mitte der Lichtperiode (Inaktivitätsperiode) verabreicht.

[0699] Kurz zusammengefasst wurden vier Verbindungen der Erfindung, einschließlich Verbindung 1 (1,0 mg/kg) und Verbindung 26 (1,4 mg/kg) auf ihre Wirkung auf Schlafparameter getestet und mit Zolpidem (5,0

mg/kg, Sigma, St. Louis, MO, USA) und einer Vehikelkontrolle (80% Tween 80, Sigma, St. Louis, MO, USA) verglichen. Es wurde wiederholte Messungen durchgeführt, wobei jede Ratte sieben separate Dosen über orale Zufuhr erhielt. Die erste und siebente Dosis waren Vehikel, und die zweite bis sechste Dosis waren die Testverbindungen und Zolpidem in abgeglichener Reihenfolge. Da alle Dosen verabreicht wurden, während die Ratten an das Aufzeichnungsgerät angeschlossen waren, wurde zur leichten Beruhigung 60%-CO₂/40%-O₂-Gas während der oralen Zufuhr eingesetzt. Die Ratten schienen sich 60 s nach dem Vorgang wieder vollständig erholt zu haben. Zwischen den einzelnen Dosen verstrichen zumindest drei Tage. Um die Wirkung der Verbindungen auf die Schlafkonsolidierung zu testen, erfolgte die Verabreichung mitten in der normalen inaktiven Periode der Ratten (6 h nach Einschalten des Lichts). Die Verabreichungen erfolgten zwischen 13:15 und 13:45 eines 24-h-Zyklus. Alle Dosierungslösungen wurden am Tag der Verabreichung frisch hergestellt. Nach jeder Verabreichung wurden die Bewegungen der Tiere kontinuierlich aufgezeichnet, bis am nachfolgenden Tag das Licht abgeschaltet wurde (~30 h).

Bewegungsaufzeichnung und chirurgische Verfahren:

[0700] Die Tiere wurden in einem temperaturgeregelten Aufzeichnungsraum mit einem 12/12-Hell-Dunkel-Zyklus (Licht ein um 7:00 morgens) untergebracht und hatten freien Zugang zu Nahrung und Wasser. Die Temperatur des Raums (24 + 2°C), Feuchtigkeit (50 + 20% relative Feuchtigkeit) und Lichtbedingungen wurden kontinuierlich mithilfe eines Computers überwacht. die Arzneimittel wurden wie oben beschrieben durch orale Zufuhr verabreicht, wobei zwischen den einzelnen Verabreichungen zumindest drei Tage verstrichen. Die Tiere wurden täglich gemäß den NIH-Richtlinien untersucht.

[0701] Acht männliche Wistar-Ratten (300 + 25 g; Charles River, Wilmington, MA, USA) wurden mit chronischen Aufzeichnungimplantaten für kontinuierliche elektroenzephalographische (EEG) und elektromyographische (EMG) Aufzeichnungen versehen. Unter Isofluran-Anästhesie (1–4%) wurde das Fell auf der Oberseite des Kopfs abrasiert, und die Haut wurde mit Betadin und Alkohol desinfiziert. Ein dorsaler Medianschnitt wurde vorgenommen, der Musculus temporalis wurde zurückgezogen, und der Schädel wurde kauterisiert und gründlich mit einer 2%igen Wasserstoffperoxidlösung gereinigt. Edelstahlschrauben (Nr. 000) wurden in den Schädel implantiert und dienten als epidurale Elektroden. EEG-Elektroden wurden auf beiden Seiten in einem Abstand von +2,0 mm AP vom Bregma und 2,0 mm ML und –6,0 mm AP und 3,0 mm ML angebracht. Mehrfach gelitzte Edelstahl-Drahtelektroden wurden für die EMG-Aufzeichnung auf beiden Seiten in die Halsmuskeln eingenäht. EMG- und EEG-Elektroden wurden an einen Kopf-Verbindungsstecker gelötet, der mit Dentalacryl am Schädel befestigt wurde. die Schnitte wurden vernäht (Seide 4–0), und Antibiotika wurden topisch verabreicht. Der Schmerz wurde mithilfe eines langwirkenden Schmerzmittels (Buprenorphin) gelindert, das einmal nach dem chirurgischen Eingriff intramuskulär verabreicht wurde. Nach dem Eingriff wurden die Tiere in einen sauberen Käfig gegeben und beobachtet, bis sie sich erholteten. Die Tiere wurden zumindest eine Woche nach dem Eingriff erholt gelassen, bevor die Studie durchgeführt wurde.

[0702] Für die Schlafaufzeichnungen wurden die Tiere mithilfe eines Kabels und eines abgeglichenen Kommutators an ein Datenaufnahmesystem Neurodata Modell 15 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI, USA) angeschlossen. Die Tiere wurden vor Beginn des Versuchs zumindest 48 h lang akklimatisieren gelassen und waren während des gesamten Versuchs an das Aufzeichnungsgerät angeschlossen, außer wenn beschädigte Kabel ausgetauscht wurden. Die amplifizierten EEG- und EMG-Signale wurde digitalisiert und mithilfe der SleepSign-Software (Kissei Comtec, Irvine, CA, USA) auf einem Computer gespeichert.

Datenanalyse:

[0703] EEG- und EMG-Daten wurden visuell in 10-Sekunden-Abschnitte für Wachen (W), REM und NREM unterteilt. Die unterteilten Daten wurden analysiert und als Zeit ausgedrückt, die pro halbe Stunde in jedem dieser Schlafzustände verbracht wurde. Die Dauer der Schlafperioden und die Anzahl der Perioden in jedem Zustand wurden in Stunden-Bins berechnet. Eine „Periode“ bestand aus mindestens zwei aufeinander folgenden Abschnitten eines vorgegebenen Zustands. Die EEG-Delta-Power (0,5–3,5 Hz) in den NREMs wurden ebenfalls in Stunden-Bins analysiert. Die EEG-Spektren während der NREM-Perioden wurden offline erhalten, und zwar mithilfe eines schnellen Fourier-Transformationsalgorithmus an allen Abschnitten ohne Artefakt. Die Delta-Power wurde auf die mittlere Delta-Power in NREMs zwischen 23:00 und 1:00 normalisiert, also einen Zeitpunkt, an dem die Delta-Power normalerweise am niedrigsten ist.

[0704] Die Daten wurden unter Verwendung von wiederholten ANOVA-Messungen analysiert. Die Daten der Lichtphase und der Dunkelphase wurden separat analysiert. Sowohl die Behandlungswirkung in jeder einzelnen Ratte als auch die Behandlungswirkung in Bezug auf die Zeit innerhalb jeder Ratte wurden analysiert. Da

zwei Vergleiche durchgeführt wurden, war ein Mindestwert von $P < 0,025$ für eine Post-Hoc-Analyse erforderlich. Wenn die ANOVAs eine statistische Signifikanz ergaben, wurden t-Tests durchgeführt, bei denen alle Verbindungen mit einem Vehikel und die Testverbindungen mit Zolpidem verglichen wurden.

Ergebnisse:

[0705] Drei Ratten durchliefen die gesamte Dosierungsvorschrift mit 7 Zuständen. Die restlichen 5 Tiere durchliefen nur 3 bis 6 der 7 Zustände, hauptsächlich weil das Implantat versagte. Alle Arzneimittelbedingungen wurden jedoch an mindestens 5 Ratten getestet.

[0706] Obwohl die Dauer der Wirkung je nach Testverbindung variierte, war die Delta-Power direkt nach der Verabreichung bei allen Testverbindungen deutlich höher ($p < 0,05$) als bei einem Vehikel (siehe [Fig. 28](#)). Es zeigte sich eine Tendenz, und unter manchen Bedingungen eine statistische Signifikanz, für alle Verbindungen, die Dauer der NREM-Perioden zu verlängern, während die Anzahl an Wachperioden und NREM-Perioden im Vergleich zu einem Vehikel verringert wurde. Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf die Länge der Wachperiode, Länge und Anzahl der REM-Perioden oder die gesamte Schlafdauer in irgendeinem Zustand.

[0707] Die Ergebnisse zeigen, dass Verbindungen der Erfindung die Schlafkonsolidierung bei Ratten zu einem Zeitpunkt ihres zirkadianen Schlafzyklus fördern, währenddessen ihr Schlaf natürlicherweise fragmentiert ist. Diese Schlussfolgerung wird gestützt von der Tendenz aller Verbindungen, die Dauer von NREM-Perioden zu verlängern, während die Anzahl von Wachperioden und NREM-Perioden verringert wird. Die Delta-Power während der NREM-Perioden stieg während der gleichen Periode, wenn eine Schlafkonsolidierung durchgeführt wurde, was darauf hinweist, dass diese Verbindungen einen „tieferen“ Schlaf sowie Schlafkonsolidierung fördern können. Somit können die Verbindungen der Erfindung wirksame Behandlungen für Schlafstörungen darstellen.

[0708] Zwischen den Behandlungen wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Wachzustände, NREM-Schlaf und REM-Schlaf beobachtet. Die Delta-Power während der NREM-Perioden unterschiedlich jedoch signifikant zwischen Arzneimittelbedingungen und Vehikelkontrolle. Verbindung 1 und Verbindung 26 steigerten die Delta-Power während der zweiten Stunde nach der Verabreichung (15:00) deutlich.

[0709] Es zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen auf die Länge der Wachperiode oder Schlafperiode oder auf die Anzahl an Perioden. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch in Bezug auf die Länge der NREM- und REM-Perioden. Verbindung 1 verringerte die Dauer der NREM-Perioden deutlich während der zweiten Stunde. Die Anzahl an NREM-Perioden zeigte keine signifikanten Werte. Die Dauer der REM-Perioden wurde durch Verbindung 1 und Verbindung 26 während der vierten Stunde deutlich verlängert. die Anzahl an REM-Perioden wies keine signifikanten Werte auf.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Teegarden, Bradley
Jayakumar, Honnappa
Li, Hongmei
Strah-Pleynet, Sonja
Dosa, Peter

<120> DIARYL- UND ARYLHETEROARYLHARNSTOFFDERIVATE ALS MODULATOREN DES 5-HT2A-SEROTONINREZEPTORS, DIE SICH ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG VON DAMIT IM ZUSAMMENHANG STEHENDEN ERKRANKUNGEN EIGNEN

<130> 72.WO1

<150> 60/489.572
<151> 22.07.2003

<150> 60/203.586
<151> 16.09.2004

<160> 30

<170> PatentIn Version 3.2

<210> 1
<211> 28
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 1
gacctcgagg ttgcttaaga ctgaagca

28

<210> 2
<211> 28
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 2
atttcttagac atatgttagct tgtaccgt

28

<210> 3
<211> 50
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Oligonucleotid

<400> 3
ctaggggcac catgcaggct atcaacaatg aaagaaaagc taagaaaagtc

50

<210> 4
<211> 50
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Oligonucleotid

<400> 4
caaggacttt cttagcttt ct当地 cattgt tgatagcctg catggtgccc

50

<210> 5
<211> 31
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 5
caaagaaaagt actggggcatc gtcttcttcc t

31

<210> 6
<211> 30
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 6
tgctcttagat tccagatagg tgaaaacttg

30

<210> 7
<211> 31
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 7
ccgctcgagt actgcgccga caagcttga t

31

<210> 8
<211> 38
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 8
cgatgccag cacttcgaa gctttcttt cattgttg

38

<210> 9
<211> 36
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 9
aaaagttcg aaagtgcgg gcatcgtctt cttccct

36

<210> 10
<211> 30
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 10
tgctcttagat tccagatagg tgaaaacttg

30

<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 11
cgtgtctctc cttacttca

19

<210> 12
<211> 36
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 12
tcggcgcaagt actttgatag ttagaaagta ggtgat

36

<210> 13
<211> 38
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<203> Primer

<400> 13
ttctaactat caaagtactg cgccgacaag ctttgatg

38

<210> 14

<211> 43		
<212> DNA		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<203> Primer		
<400> 14		
ttcagcagtc aacccactag tctatactct gttcaacaaa att		43
<210> 15		
<211> 28		
<212> DNA		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<203> Primer		
<400> 15		
atttctagac atatgttagct tgtaccgt		28
<210> 16		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<203> Primer		
<400> 16		
atcacctact ttcttaacta		19
<210> 17		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<203> Primer		
<400> 17		
ccataatcgt cagggaaatg aaaaatgaca caa		33
<210> 18		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> Künstliche Sequenz		
<220>		
<203> Primer		
<400> 18		
atttttcatt cccctgacga ttatggat tac		33
<210> 19		
<211> 33		

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<203> Primer

<400> 19

tgatgaagaa agggcaccac atgatcagaa aca

33

<210> 20

<211> 33

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<203> Primer

<400> 20

gatcatgtgg tgccctttct tcatacacaaa cat

33

<210> 21

<211> 1416

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

atggatattc tttgtgaaga aaatacttct ttgagctaa ctacgaactc cctaattcaa	60
ttaaatgatg acaacaggct ctacagtaat gactttact ccggagaagc taacacttct	120
gatgcattta actggacagt cgactctgaa aatcgAACCA acctttctg tgaagggtgc	180
ctctcaccgt cgtgtcttc cttacttcat ctccaggaaa aaaactggtc tgctttactg	240
acagccgttag tgattattct aactattgct ggaaacatac tcgtcatcat ggcagtgtcc	300
ctagagaaaa agctgcagaa tgccaccaac tatttcctga tgtcaattgc catagctgat	360
atgctgctgg gtttccttgt catgcccgtg tccatgttaa ccatcctgta tgggtaccgg	420
tggcctctgc cgagcaagct ttgtgcagtc tggatttacc tggacgtgct cttctccacg	480
gcctccatca tgcacctctg cgccatctcg ctggaccgct acgtcgccat ccagaatccc	540
atccaccaca gccgcttcaa ctccagaact aaggcatttc tgaaaatcat tgctgtttgg	600
accatatcag taggtatatac catgccaata ccagtcattt ggctacagga cgattcgaag	660
gtcttaagg aggggagttt cttactcgcc gatgataact ttgtcctgat cggctcttt	720
gtgtcatttt tcattccctt aaccatcatg gtgatcacct actttctaac tatcaagtca	780
ctccagaaag aagctacttt gtgtgtaagt gatcttggca cacgggccaa attagcttct	840
ttcagcttcc tccctcagag ttctttgtct tcagaaaaagc tcttccagcg gtcgatccat	900
agggagccag ggtcctacac aggaggagg actatgcagt ccatcagcaa tgagcaaaag	960
gcatgcaagg tgctggcat cgtcttcttc ctgtttgtgg tcatgtggc ccctttcttc	1020

atcacaaaca tcatggccgt catctgcaaa gagtcctgca atgaggatgt cattggggcc 1080
 ctgctcaatg tgtttgtttg gatcggttat ctctcttcag cagtcaaccc actagtctac 1140
 acactgttca acaagaccta taggtcagcc tttcacggt atattcagtg tcagtacaag 1200
 gaaaaacaaaaa aaccattgca gttaatTTTA gtgaacacaa taccggcttt ggcctacaag 1260
 tctagccaac ttcaaATGGG acaaaaaaag aattcaaAGC aagatGCCAA gacaacagat 1320
 aatgactgct caatggTTGC tcttaggaaag cagtattCTG aagaggCTTC taaagacaat 1380
 agcgacggag tgaatgaaaaa ggtgagctgt gtgtga 1416

<210> 22

<211> 471

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met	Asp	Ile	Leu	Cys	Glu	Glu	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Thr	Asn
1				5				10					15		

Ser	Leu	Met	Gln	Leu	Asn	Asp	Asp	Asn	Arg	Leu	Tyr	Ser	Asn	Asp	Phe
		20						25				30			

Asn	Ser	Gly	Glu	Ala	Asn	Thr	Ser	Asp	Ala	Phe	Asn	Trp	Thr	Val	Asp
		35					40				45				

Ser	Glu	Asn	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Cys	Glu	Gly	Cys	Leu	Ser	Pro	Ser
	50				55				60						

Cys	Leu	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Gln	Glu	Lys	Asn	Trp	Ser	Ala	Leu	Leu
65				70				75			80				

Thr	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile
				85				90			95				

Met	Ala	Val	Ser	Leu	Glu	Lys	Lys	Leu	Gln	Asn	Ala	Thr	Asn	Tyr	Phe
			100					105				110			

Leu	Met	Ser	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Met	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Val	Met
	115				120						125				

Pro	Val	Ser	Met	Leu	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Trp	Pro	Leu	Pro
130				135				140							

Ser	Lys	Leu	Cys	Ala	Val	Trp	Ile	Tyr	Leu	Asp	Val	Leu	Phe	Ser	Thr
145				150				155				160			

Ala	Ser	Ile	Met	His	Leu	Cys	Ala	Ile	Ser	Leu	Asp	Arg	Tyr	Val	Ala
			165					170				175			

Ile	Gln	Asn	Pro	Ile	His	His	Ser	Arg	Phe	Asn	Ser	Arg	Thr	Lys	Ala
	180				185				185			190			

Phe Leu Lys Ile Ile Ala Val Trp Thr Ile Ser Val Gly Ile Ser Met
 195 200 205

Pro Ile Pro Val Phe Gly Leu Gln Asp Asp Ser Lys Val Phe Lys Glu
 210 215 220

Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe
 225 230 235 240

Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Phe Leu
 245 250 255

Thr Ile Lys Ser Leu Gln Lys Glu Ala Thr Leu Cys Val Ser Asp Leu
 260 265 270

Gly Thr Arg Ala Lys Leu Ala Ser Phe Ser Phe Leu Pro Gln Ser Ser
 275 280 285

Leu Ser Ser Glu Lys Leu Phe Gln Arg Ser Ile His Arg Glu Pro Gly
 290 295 300

Ser Tyr Thr Gly Arg Arg Thr Met Gln Ser Ile Ser Asn Glu Gln Lys
 305 310 315 320

Ala Cys Lys Val Leu Gly Ile Val Phe Phe Leu Phe Val Val Met Trp
 325 330 335

Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser
 340 345 350

Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile
 355 360 365

Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn
 370 375 380

Lys Thr Tyr Arg Ser Ala Phe Ser Arg Tyr Ile Gln Cys Gln Tyr Lys
 385 390 395 400

Glu Asn Lys Pro Leu Gln Leu Ile Leu Val Asn Thr Ile Pro Ala
 405 410 415

Leu Ala Tyr Lys Ser Ser Gln Leu Gln Met Gly Gln Lys Lys Asn Ser
 420 425 430

Lys Gln Asp Ala Lys Thr Thr Asp Asn Asp Cys Ser Met Val Ala Leu
 435 440 445

Gly Lys Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Ser Lys Asp Asn Ser Asp Gly Val
 450 455 460

Asn Glu Lys Val Ser Cys Val
 465 470

<210> 23
<211> 1377
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 23

atggtaacc tgaggaatgc ggtgcattca ttccttgc acctaattgg cctattggtt	60
tggcaatgtg atatttctgt gagcccgaga gcagctatag taactgacat tttcaatacc	120
tccgatggtg gacgcttcaa attcccagac ggggtacaaa actggccagc actttcaatc	180
gtcatcataa taatcatgac aatagggtggc aacatccttgc tgatcatggc agtaagcatg	240
gaaaagaaac tgcacaatgc caccaattac ttcttaatgt ccctagccat tgctgatatg	300
ctagtggac tacttgtcat gcccctgtct ctccctggcaa tcctttatga ttatgtctgg	360
ccactaccta gatatttgc ccccgctctgg atttcttagt atgttttatt ttcaacagcg	420
tccatcatgc acctctgcgc tatatcgctg gatcggtatg tagcaatacg taatcctatt	480
gagcatagcc gtttcaattc gcggactaag gccatcatga agattgctat tgtttggca	540
atttctatag gtgtatcagt tcctatccct gtgattggac tgagggacga agaaaaggtg	600
ttcgtgaaca acacgacgtg cgtgctcaac gacccaaatt tcgttcttat tgggtccttc	660
gtagcttct tcataaccgct gacgattatg gtgattacgt attgcctgac catctacgtt	720
ctgcgccgac aagcttgcgt gttactgcac ggccacacccg aggaaccgccc tggactaagt	780
ctggatttcc tgaagtgcgt caagaggaat acggccgagg aagagaactc tgcaaaccct	840
aaccaagacc agaacgcacg ccgaagaaag aagaaggaga gacgtcctag gggcaccatg	900
caggctatca acaatgaaag aaaagcttcg aaagtccttg ggattgtttt ctttgtttt	960
ctgatcatgt ggtgccatt tttcattacc aatattctgt ctgttcttg tgagaagtcc	1020
tgtaaccaa agctcatgga aaagcttcg aatgttttg tttggattgg ctatgtttgt	1080
tcaggaatca atcctctggt gtatctctgt ttcaacaaaa ttaccgaag ggcattctcc	1140
aactatttgc gttgcaatta taaggttagag aaaaagcctc ctgtcaggca gattccaaga	1200
gttgccgcca ctgcttgc tgggagggag cttaatgtta acatttatcg gcataccat	1260
gaaccgggtga tcgagaaaagc cagtgacaaat gagccggta tagagatgca agttgagaat	1320
tttagagttac cagtaaatcc ctccagtggtg gtttagcgaaa ggatttagcag tgtgtga	1377

<210> 24
<211> 458
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Val Asn Leu Arg Asn Ala Val His Ser Phe Leu Val His Leu Ile
 1 5 10 15

Gly Leu Leu Val Trp Gln Cys Asp Ile Ser Val Ser Pro Val Ala Ala
 20 25 30

Ile Val Thr Asp Ile Phe Asn Thr Ser Asp Gly Gly Arg Phe Lys Phe
 35 40 45

Pro Asp Gly Val Gln Asn Trp Pro Ala Leu Ser Ile Val Ile Ile Ile
 50 55 60

Ile Met Thr Ile Gly Gly Asn Ile Leu Val Ile Met Ala Val Ser Met
 65 70 75 80

Glu Lys Lys Leu His Asn Ala Thr Asn Tyr Phe Leu Met Ser Leu Ala
 85 90 95

Ile Ala Asp Met Leu Val Gly Leu Leu Val Met Pro Leu Ser Leu Leu
 100 105 110

Ala Ile Leu Tyr Asp Tyr Val Trp Pro Leu Pro Arg Tyr Leu Cys Pro
 115 120 125

Val Trp Ile Ser Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr Ala Ser Ile Met His
 130 135 140

Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile Arg Asn Pro Ile
 145 150 155 160

Glu His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala Ile Met Lys Ile Ala
 165 170 175

Ile Val Trp Ala Ile Ser Ile Gly Val Ser Val Pro Ile Pro Val Ile
 180 185 190

Gly Leu Arg Asp Glu Glu Lys Val Phe Val Asn Asn Thr Thr Cys Val
 195 200 205

Leu Asn Asp Pro Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe Val Ala Phe Phe
 210 215 220

Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Cys Leu Thr Ile Tyr Val
 225 230 235 240

Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His Thr Glu Glu Pro
 245 250 255

Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys Arg Asn Thr Ala
 260 265 270

Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln Asn Ala Arg Arg

275

280

285

Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn
 290 295 300

Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys Val Leu Gly Ile Val Phe Phe Val Phe
 305 310 315 320

Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Leu Ser Val Leu
 325 330 335

Cys Glu Lys Ser Cys Asn Gln Lys Leu Met Glu Lys Leu Leu Asn Val
 340 345 350

Phe Val Trp Ile Gly Tyr Val Cys Ser Gly Ile Asn Pro Leu Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Leu Arg
 370 375 380

Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg Gln Ile Pro Arg
 385 390 395 400

Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn Val Asn Ile Tyr
 405 410 415

Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser Asp Asn Glu Pro
 420 425 430

Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro Val Asn Pro Ser
 435 440 445

Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val
 450 455

<210> 25

<211> 1377

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 25

atggtaacc tgaggaatgc ggtgcattca ttcccttgtc acctaattgg cctattggtt	60
tggcaatgtg atatttctgt gagcccagta gcagctata g taactgacat tttcaatacc	120
tccgatggtg gacgcttcaa attcccagac ggggtacaaa actggccagc actttcaatc	180
gtcatcataa taatcatgac aatagggtggc aacatccttg tgatcatggc agtaaggatg	240

gaaaagaaac	tgcacaatgc	caccaattac	ttcttaatgt	ccctagccat	tgctgatatg	300
ctagtggac	tacttgtcat	gccctgtct	tcctggcaa	tccttatga	ttatgtctgg	360
ccactaccta	gatatttgtg	ccccgtctgg	atttcttag	atgttttatt	ttcaacagcg	420
tccatcatgc	acctctgcgc	tatatcgctg	gatcggatg	tagcaatacg	taatcctatt	480
gagcatagcc	gtttcaattc	gcggactaag	gccatcatga	agattgctat	tgtttggca	540
atttctatag	gtgtatcagt	tcctatccct	gtgattggac	tgaggacga	agaaaaggtg	600
ttcgtgaaca	acacgacgtg	cgtgctcaac	gacccaaatt	tcgttcttat	tgggtcccttc	660
gtagctttct	tcataccgct	gacgattatg	gtgattacgt	attgcctgac	catctacgtt	720
ctgcgcccac	aagcttgat	gttactgcac	ggccacaccg	aggaaccgccc	tggactaagt	780
ctggatttcc	tgaagtgctg	caagaggaat	acggccgagg	aagagaactc	tgcaaaccct	840
aaccaagacc	agaacgcacg	ccgaagaaag	aagaaggaga	gacgtcctag	gggcaccatg	900
caggctatca	acaatgaaag	aaaagctaag	aaagtccctg	ggattgtttt	ctttgtgtt	960
ctgatcatgt	ggtgcccatt	tttcattacc	aatattctgt	ctgttcttg	tgagaagtcc	1020
tgtaaccaa	agctcatgga	aaagcttctg	aatgtgtttg	tttggattgg	ctatgtttgt	1080
tcaggaatca	atcctctgg	gtatactctg	ttcaacaaaa	tttaccgaag	ggcattctcc	1140
aactatttgc	gttgcaatta	taaggttagag	aaaaagcctc	ctgtcaggca	gattccaaga	1200
gttgcgc	ctgcttgc	tggagggag	cttaatgtta	acatttatcg	gcataccaat	1260
gaaccgg	tcgagaaagc	cagtgacaat	gagccggta	tagagatgca	agttgagaat	1320
ttagagttac	cagtaaatcc	ctccagtgtg	gttagcgaaa	ggatttagcag	tgtgtga	1377

<210> 26

<211> 458

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 26

Met	Val	Asn	Leu	Arg	Asn	Ala	Val	His	Ser	Phe	Leu	Val	His	Leu	Ile
1				5				10					15		

Gly	Leu	Leu	Val	Trp	Gln	Cys	Asp	Ile	Ser	Val	Ser	Pro	Val	Ala	Ala
			20			25						30			

Ile	Val	Thr	Asp	Ile	Phe	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Gly	Arg	Phe	Lys	Phe
	35				40					45					

Pro	Asp	Gly	Val	Gln	Asn	Trp	Pro	Ala	Leu	Ser	Ile	Val	Ile	Ile	Ile
	50				55				60						

Ile Met Thr Ile Gly Gly Asn Ile Leu Val Ile Met Ala Val Ser Met
 65 70 75 80

Glu Lys Lys Leu His Asn Ala Thr Asn Tyr Phe Leu Met Ser Leu Ala
 85 90 95

Ile Ala Asp Met Leu Val Gly Leu Leu Val Met Pro Leu Ser Leu Leu
 100 105 110

Ala Ile Leu Tyr Asp Tyr Val Trp Pro Leu Pro Arg Tyr Leu Cys Pro
 115 120 125

Val Trp Ile Ser Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr Ala Ser Ile Met His
 130 135 140

Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile Arg Asn Pro Ile
 145 150 155 160

Glu His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala Ile Met Lys Ile Ala
 165 170 175

Ile Val Trp Ala Ile Ser Ile Gly Val Ser Val Pro Ile Pro Val Ile
 180 185 190

Gly Leu Arg Asp Glu Glu Lys Val Phe Val Asn Asn Thr Thr Cys Val
 195 200 205

Leu Asn Asp Pro Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe Val Ala Phe Phe
 210 215 220

Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Cys Leu Thr Ile Tyr Val
 225 230 235 240

Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His Thr Glu Glu Pro
 245 250 255

Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys Arg Asn Thr Ala
 260 265 270

Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln Asn Ala Arg Arg
 275 280 285

Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn
 290 295 300

Asn Glu Arg Lys Ala Lys Lys Val Leu Gly Ile Val Phe Phe Val Phe
 305 310 315 320

Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Leu Ser Val Leu
 325 330 335

Cys Glu Lys Ser Cys Asn Gln Lys Leu Met Glu Lys Leu Leu Asn Val
 340 345 350

Phe Val Trp Ile Gly Tyr Val Cys Ser Gly Ile Asn Pro Leu Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Leu Arg
 370 375 380

Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg Gln Ile Pro Arg
 385 390 395 400

Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn Val Asn Ile Tyr
 405 410 415

Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser Asp Asn Glu Pro
 420 425 430

Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro Val Asn Pro Ser
 435 440 445

Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val
 450 455

<210> 27

<211> 1437

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 27

atggatattc tttgtgaaga aaatacttct ttgagctcaa ctacgaactc ccta atgcaa	60
ttaaatgatg acaacaggct ctacagtaat gactttaact ccggagaagc taacacttct	120
gatgcattta actggacagt cgactctgaa aatcgAACCA acctttcctg tgaagggtgc	180
ctctcaccgt cgtgtcttc cttacttcat ctccaggaaa aaaactggtc tgctttactg	240
acagccgtag tgattattct aactattgct ggaaacatac tcgtcatcat ggcagtgtcc	300
ctagagaaaa agctgcagaa tgccaccaac tatttcctga tgtcaactgc catagctgat	360
atgctgctgg gtttccttgt catgcccgtg tccatgttaa ccatcctgta tgggtaccgg	420
tggcctctgc cgagcaagct ttgtgcagtc tggatttacc tggacgtgct cttctccacg	480
gcctccatca tgcacctctg cgccatctcg ctggaccgct acgtcgccat ccagaatccc	540

atccaccaca	gccgcttcaa	ctccagaact	aaggcatttc	tgaaaatcat	tgctgtttgg	600
accatatcag	taggtatatac	catgccaata	ccagtctttg	ggctacagga	cgattcgaag	660
gtcttaagg	aggggagttg	cttactcgcc	gatgataact	ttgtcctgat	cggctcttt	720
gtgtcattt	tcattccctt	aaccatcatg	gtgatcacct	actttctaac	tatcaaggtt	780
ctgcgccgac	aagcttgat	gttactgcac	ggccacaccg	aggaaccgcc	tggactaagt	840
ctggatttcc	tgaagtgctg	caagaggaat	acggccgagg	aagagaactc	tgcaaaccct	900
aaccaagacc	agaacgcacg	ccgaagaaag	aagaaggaga	gacgtcctag	ggcaccatg	960
caggctatca	acaatgaaag	aaaagctcg	aaggtactgg	gcatcgctt	ttcctgttt	1020
gtggtgatgt	ggtgccctt	cttcatcaca	aacatcatgg	ccgtcatctg	caaagagtcc	1080
tgcaatgagg	atgtcattgg	ggccctgctc	aatgtgtttg	tttggatcgg	ttatctct	1140
tcagcagtca	acccactagt	ctatactctg	ttcaacaaaa	tttaccgaag	ggcattctcc	1200
aactatttgc	gttcaatta	taaggttagag	aaaaagcctc	ctgtcaggca	gattccaaga	1260
gttgccgcca	ctgcttgctc	tgggagggag	cttaatgtta	acatttatcg	gcataccaat	1320
gaaccggta	tcgagaaagc	cagtacaat	gagccggta	tagagatgca	agttgagaat	1380
tttagtgtac	cagtaaatcc	ctccagtgtg	gttagcgaaa	ggatttagcag	tgtgtga	1437

<210> 28

<211> 478

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 28

Met	Asp	Ile	Leu	Cys	Glu	Glu	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Thr	Asn
1				5				10						15	

Ser	Leu	Met	Gln	Leu	Asn	Asp	Asp	Asn	Arg	Leu	Tyr	Ser	Asn	Asp	Phe
		20				25						30			

Asn	Ser	Gly	Glu	Ala	Asn	Thr	Ser	Asp	Ala	Phe	Asn	Trp	Thr	Val	Asp
	35				40						45				

Ser	Glu	Asn	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Cys	Glu	Gly	Cys	Leu	Ser	Pro	Ser
	50				55				60						

Cys	Leu	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Gln	Glu	Lys	Asn	Trp	Ser	Ala	Leu	Leu
	65				70				75			80			

Thr	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile
	85					90						95			

Met Ala Val Ser Leu Glu Lys Lys Leu Gln Asn Ala Thr Asn Tyr Phe
 100 105 110
 Leu Met Ser Leu Ala Ile Ala Asp Met Leu Leu Gly Phe Leu Val Met
 115 120 125
 Pro Val Ser Met Leu Thr Ile Leu Tyr Gly Tyr Arg Trp Pro Leu Pro
 130 135 140
 Ser Lys Leu Cys Ala Val Trp Ile Tyr Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr
 145 150 155 160
 Ala Ser Ile Met His Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala
 165 170 175
 Ile Gln Asn Pro Ile His His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala
 180 185 190
 Phe Leu Lys Ile Ile Ala Val Trp Thr Ile Ser Val Gly Ile Ser Met
 195 200 205
 Pro Ile Pro Val Phe Gly Leu Gln Asp Asp Ser Lys Val Phe Lys Glu
 210 215 220
 Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe
 225 230 235 240
 Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Phe Leu
 245 250 255
 Thr Ile Lys Val Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His
 260 265 270
 Thr Glu Glu Pro Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys
 275 280 285
 Arg Asn Thr Ala Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln
 290 295 300
 Asn Ala Arg Arg Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met
 305 310 315 320
 Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys Val Leu Gly Ile Val
 325 330 335
 Phe Phe Leu Phe Val Val Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile
 340 345 350

Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala
 355 360 365

Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn
 370 375 380

Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser
 385 390 395 400

Asn Tyr Leu Arg Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg
 405 410 415

Gln Ile Pro Arg Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn
 420 425 430

Val Asn Ile Tyr Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser
 435 440 445

Asp Asn Glu Pro Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro
 450 455 460

Val Asn Pro Ser Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val
 465 470 475

<210> 29

<211> 1437

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 29

atggatattc tttgtgaaga aaatacttct ttgagctcaa ctacgaactc cctaatgcaa	60
ttaaatgatg acaacaggct ctacagtaat gactttaact ccggagaagc taacacttct	120
gatgcattta actggacagt cgactctgaa aatcgaacca acctttcctg tgaagggtgc	180
ctctcaccgt cgtgtctctc cttacttcat ctccaggaaa aaaactggtc tgctttactg	240
acagccgtag tgattattct aactattgtt ggaaacatac tcgtcatcat ggcagtgtcc	300
ctagagaaaa agctgcagaa tgccaccaac tatttcctga tgtcaactgc catagctgat	360
atgctgctgg gtttccttgt catgcccgtg tccatgtta ccattctgta tgggtaccgg	420
tggcctctgc cgagcaagct ttgtgcagtc tggatttacc tggacgtgct cttctccacg	480
gcctccatca tgcacctctg cgccatctcg ctggaccgct acgtcgccat ccagaatccc	540
atccaccaca gccgcttcaa ctccagaact aaggcatttc tgaaaatcat tgctgtttgg	600
accatatcag tagtatatac catgccaata ccagtcttg ggctacagga cgattcgaag	660

gtctttaagg	aggggagttg	cttactcgcc	gatgataact	ttgtcctgat	cggctcttt	720
gtgtcatttt	tcattccct	gacgattatg	gtgattacgt	attgcctgac	catctacgtt	780
ctgcgccgac	aagctttgat	gttactgcac	ggccacaccg	aggaaccgccc	tggactaagt	840
ctggatttcc	tgaagtgctg	caagaggaat	acggccgagg	aagagaactc	tgcaaaccct	900
aaccaagacc	agaacgcacg	ccgaagaaag	aagaaggaga	gacgtcctag	gggcaccatg	960
caggctatca	acaatgaaaag	aaaagctaag	aaagtccctg	ggatttgggg	ctttgtgtt	1020
ctgatcatgt	gggcccttt	cttcatcaca	aacatcatgg	ccgtcatctg	caaagagtcc	1080
tgcaatgagg	atgtcattgg	ggccctgctc	aatgtgtttg	tttggatcgg	ttatctctct	1140
tcagcagtca	acccactagt	ctatactctg	ttcaacaaaa	tttaccgaag	ggcattctcc	1200
aactatttgc	gttgcaatta	taaggttagag	aaaaagcctc	ctgtcaggca	gattccaaga	1260
gttgcgcaca	ctgcttgctc	tgggagggag	cttaatgtta	acatttatcg	gcataccaat	1320
gaaccgggtga	tcgagaaaagc	cagtgacaat	gagcccggtt	tagagatgca	agttgagaat	1380
ttagagttac	cagtaaatcc	ctccagtg	gttagcgaaa	ggatttagcag	tgtgtga	1437

<210> 30

<211> 478

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> 5-HT2c-Rezeptorfragment

<400> 30

Met	Asp	Ile	Leu	Cys	Glu	Glu	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Thr	Asn
1				5					10						15

Ser	Leu	Met	Gln	Leu	Asn	Asp	Asp	Asn	Arg	Leu	Tyr	Ser	Asn	Asp	Phe
		20						25					30		

Asn	Ser	Gly	Glu	Ala	Asn	Thr	Ser	Asp	Ala	Phe	Asn	Trp	Thr	Val	Asp
		35					40					45			

Ser	Glu	Asn	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Cys	Glu	Gly	Cys	Leu	Ser	Pro	Ser
		50				55					60				

Cys	Leu	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Gln	Glu	Lys	Asn	Trp	Ser	Ala	Leu	Leu
	65				70				75				80		

Thr	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile
				85			90					95			

Met	Ala	Val	Ser	Leu	Glu	Lys	Lys	Leu	Gln	Asn	Ala	Thr	Asn	Tyr	Phe
			100					105					110		

Leu Met Ser Leu Ala Ile Ala Asp Met Leu Leu Gly Phe Leu Val Met
 115 120 125

Pro Val Ser Met Leu Thr Ile Leu Tyr Gly Tyr Arg Trp Pro Leu Pro
 130 135 140

Ser Lys Leu Cys Ala Val Trp Ile Tyr Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr
 145 150 155 160

Ala Ser Ile Met His Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala
 165 170 175

Ile Gln Asn Pro Ile His His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala
 180 185 190

Phe Leu Lys Ile Ile Ala Val Trp Thr Ile Ser Val Gly Ile Ser Met
 195 200 205

Pro Ile Pro Val Phe Gly Leu Gln Asp Asp Ser Lys Val Phe Lys Glu
 210 215 220

Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe
 225 230 235 240

Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Cys Leu
 245 250 255

Thr Ile Tyr Val Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His
 260 265 270

Thr Glu Glu Pro Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys
 275 280 285

Arg Asn Thr Ala Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln
 290 295 300

Asn Ala Arg Arg Arg Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met
 305 310 315 320

Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Lys Lys Val Leu Gly Ile Val
 325 330 335

Phe Phe Val Phe Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile
 340 345 350

Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala
 355 360 365

Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn
 370 375 380

Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser
 385 390 395 400

Asn Tyr Leu Arg Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg
 405 410 415

Gln Ile Pro Arg Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn
 420 425 430

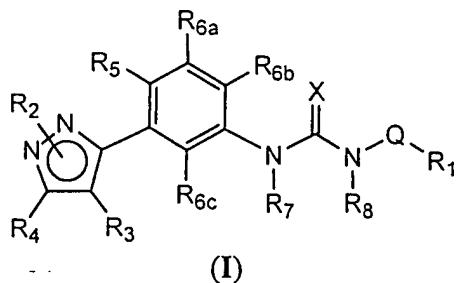
Val Asn Ile Tyr Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser
 435 440 445

Asp Asn Glu Pro Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro
 450 455 460

Val Asn Pro Ser Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val
 465 470 475

Patentansprüche

1. Verbindung, ausgewählt aus Verbindungen der Formel (I):



und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon; worin:

R₁ Aryl oder Heteroaryl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, C₂₋₈-Dialkylsulfonamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Heterozyklen, Hydroxyl, Thiol, Nitro, Phenoxy und Phenyl, oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F, -Cl oder -Br substituiert sind;

und worin das C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, C₂₋₈-Dialkylamino, der Heterozyklus und das Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Acyloxy, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylthio, C₁₋₆-Alkylureyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfinyl, C₁₋₆-Halogenalkylsulfonyl, C₁₋₆-Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol und Nitro;

R₂ ausgewählt ist aus:

-H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl und C₃₋₇-Cycloalkyl;

R₃ ausgewählt ist aus:

-H, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylcarboxamid, C₂₋₆-Alkinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonamid, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₂₋₈-Dialkylcarboxamid, Halogen, Heteroaryl und Phenyl;

und worin jede der C₂₋₆-Alkenyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonamid-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl- und Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus-

gewählt sind aus:

C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-8} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-4} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonamid, C_{1-4} -Alkylsulfinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylothio, C_{1-4} -Alkylureyl, Amino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Dialkylcarboxamid, Halogen, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-4} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Sulfonamid;

R_4 ausgewählt ist aus:

-H, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylothio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid;

R_5 ausgewählt ist aus:

C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylothio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid,

worin die C_{1-6} -Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-8} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-4} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonamid, C_{1-4} -Alkylsulfinyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylothio, C_{1-4} -Alkylureyl, Amino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-6} -Dialkylcarboxamid, Halogen, C_{1-4} -Halogenalkoxy, C_{1-4} -Halogenalkyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-4} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-4} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Nitro und Phenyl,

und worin die Amino- und Phenylsubstituenten jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind aus:

Halogen und Carbo- C_{1-6} -alkoxy;

R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-H, C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Acyloxy, C_{2-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarboxamid, C_{2-6} -Alkinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonamid, C_{1-6} -Alkylsulfinyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, C_{1-6} -Alkylothio, C_{1-6} -Alkylureyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{2-8} -Dialkylcarboxamid, C_{2-8} -Dialkylsulfonamid, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfinyl, C_{1-6} -Halogenalkylsulfonyl, C_{1-6} -Halogenalkylthio, Hydroxyl, Thiol, Nitro und Sulfonamid;

R_7 und R_8 unabhängig voneinander -H oder C_{1-8} -Alkyl sind;

X O oder S ist; und

Q C_{1-3} -Alkylen ist, das gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus:

C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Cyano, C_{1-3} -Halogenalkyl, Halogen und Oxo;

oder Q eine Bindung ist;

worin:

" C_{1-6} -Acyl" für einen an ein Carbonyl gebundenen C_{1-6} -Alkylrest steht;

"Aryl" für einen Rest eines aromatischen Rings mit 6 bis 10 Kohlenstoffen steht;

"Carbo- C_{1-6} -alkoxy" für einen C_{1-6} -Alkylester einer Carbonsäure steht;

"Heterozyklus" für einen nichtaromatischen Kohlenstoffring steht, worin ein, zwei oder drei Ringkohlenstoffe durch ein Heteroatom ersetzt sind, das ausgewählt ist aus O, S und N, worin N gegebenenfalls mit -H, C_{1-4} -Acyl oder C_{1-4} -Alkyl substituiert ist, Ringkohlenstoffatome gegebenenfalls mit Oxo oder Thioxo substituiert sind und die heterozyklische Gruppe ein 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring ist;

"Heteroaryl" für ein aromatisches Ringsystem steht, das aus einem einzelnen Ring, zwei kondensierten Ringen oder drei kondensierten Ringen bestehen kann, worin zumindest ein Ringkohlenstoff durch ein Heteroatom ersetzt ist, das ausgewählt ist aus O, S und N, worin N gegebenenfalls mit -H, C_{1-4} -Acyl oder C_{1-4} -Alkyl substituiert ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} oder R_{15} substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylsulfonyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-6} -Alkylimino, Carbo- C_{1-6} -alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, C_{3-7} -Cycloalkyl, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl,

oder zwei benachbarte R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} und R_{15} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind;

und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxamid, Cyano, C₃₋₇-Cycloalkyl, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl und Hydroxyl.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
 C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl,
 oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind;

und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino und Hydroxyl.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Phenyl oder Naphthyl ist, die jeweils gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ oder R₁₅ substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
 -OCH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃ und -CF₃.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Acyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, C₁₋₆-Alkylimino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl,
 oder zwei benachbarte R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ und R₁₅ zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind;

und worin das C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino und Hydroxyl.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Heteroaryl ist, das gegebenenfalls mit R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ oder R₁₃ substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-OCH₃, -CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃ und -CF₃.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R₂ -H oder C₁₋₆-Alkyl ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R₂ ausgewählt ist aus:

-CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ und -CH₂CH₂CH₂CH₃.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R₂ -CH₃ oder -CH(CH₃)₂ ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R₂ -H ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R₃ -H oder Halogen ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R₃ -H, -F, -Cl oder -Br ist.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R₄ ausgewählt ist aus:
-H, C₁₋₆-Alkyl und C₁₋₆-Halogenalkyl.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R₄ -H oder -CF₃ ist.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R₅ ausgewählt ist aus:
C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy und Hydroxyl,
worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Amino, Carbo-C₁₋₆-alkoxy, Carboxamid, Carboxy, Cyano, Halogen und Phenyl,
und worin die Amino- und Phenylsubstituenten jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind aus:
Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R₅ ausgewählt ist aus:
C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkoxy und Hydroxyl,
worin die C₁₋₆-Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
Amino, C₂₋₈-Dialkylamino, Carboxy und Phenyl,
und worin das Amino und Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind aus:
Halogen und Carbo-C₁₋₆-alkoxy.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R₅ ausgewählt ist aus:
-OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyloxy, 2-Dimethylaminethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin R₅ -OCH₃ ist.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin R_{6a}, R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
-H, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, Amino, C₁₋₆-Alkylamino, C₂₋₈-Dialkylamino, Cyano, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin R_{6a}, R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:
-H, -OCH₃, -CH₃, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, Hydroxyl und Nitro.

23. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin R_{6a}, R_{6b} und R_{6c} alle -H sind.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin R₇ -H ist.

25. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, worin R₈ -H ist.

26. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin X O ist.

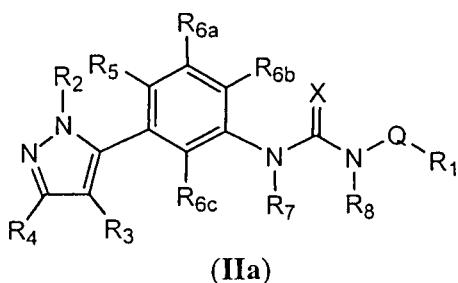
27. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin X S ist.

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin Q -C(O)- ist.

29. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin Q -CH₂- ist.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin Q eine Bindung ist.

31. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus Verbindungen der Formel (IIa) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:



worin:

R_1 Phenyl oder Naphthyl ist, die gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} oder R_{15} substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-6} -Alkylimino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl, oder zwei benachbarte R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} und R_{15} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind;

und worin das C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino und Hydroxyl;

R_2 C_{1-6} -Alkyl ist;

R_3 -H oder Halogen ist;

R_4 ausgewählt ist aus: -H, C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Halogenalkyl;

R_5 ausgewählt ist aus:

C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Halogenalkoxy und Hydroxyl,

worin die C_{1-6} -Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

Amino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carboxy und Phenyl,

und worin das Amino und Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind aus:

Halogen und Carbo- C_{1-6} -alkoxy;

R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

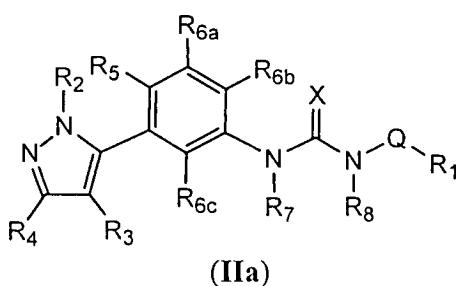
-H, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro;

R_7 und R_8 beide -H sind;

X O ist; und

Q eine Bindung ist.

32. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus Verbindungen der Formel (IIa) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:



worin:

R_1 Phenyl oder Naphthyl ist, die gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} oder R_{15} substituiert sind, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-6} -Acyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, C_{1-6} -Alkylimino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Heterozyklen, Hydroxyl, Nitro und Phenyl,

oder zwei benachbarte R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} und R_{15} zusammen mit den Atomen, an die sie gebunden sind, eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe oder -heterozyklische Gruppe bilden, die jeweils gegebenenfalls mit -F substituiert sind;

und worin das C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylimino und der Heterozyklus jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino und Hydroxyl;

$R_2 C_{1-6}$ -Alkyl ist;

R_3 -H oder Halogen ist;

R_4 ausgewählt ist aus: -H, C_{1-6} -Alkyl und C_{1-6} -Halogenalkyl;

R_5 ausgewählt ist aus:

C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Halogenalkoxy und Hydroxyl,

worin die C_{1-6} -Alkoxygruppe gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

Amino, C_{2-8} -Dialkylamino, Carboxy und Phenyl,

und worin das Amino und Phenyl jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 5 weiteren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind aus:

Halogen und Carbo- C_{1-6} -alkoxy;

R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

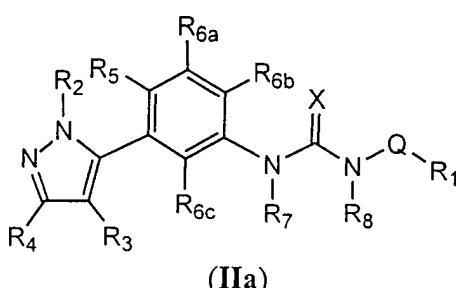
-H, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, Amino, C_{1-6} -Alkylamino, C_{2-8} -Dialkylamino, Cyano, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkoxy, C_{1-6} -Halogenalkyl, Hydroxyl und Nitro;

R_7 und R_8 beide -H sind;

X O ist; und

Q eine Bindung ist.

33. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus Verbindungen der Formel (IIa) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:



worin

R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-Dimethylaminoethyl)methylamino, (3-Dimethylaminopropyl)methylamino, -C(=NOH)CH₃, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, 4-Methylpiperidin-1-yl, Hydroxyl, Nitro und Phenyl;

R_2 -CH₃ oder -CH(CH₃)₂ ist;

R_3 -H, -F, -Cl oder -Br ist;

R_4 -H oder -CF₃ ist;

R_5 ausgewählt ist aus:

-OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy;

R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

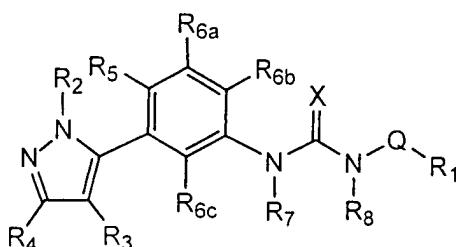
-H, -OCH₃, -CH₃, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, Hydroxyl und Nitro;

R_7 und R_8 beide -H sind;

X O ist; und

Q eine Bindung ist.

34. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus Verbindungen der Formel (IIa) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:



worin:

R_1 Phenyl ist, das gegebenenfalls mit R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} oder R_{13} substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

-C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, Cyano, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, Hydroxyl und Nitro;

R_2 -CH₃ ist;

R_3 -H, -F, -Cl oder -Br ist;

R_4 -H ist;

R_5 ausgewählt ist aus:

-OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, Hydroxyl, Benzyloxy, 4-Chlorbenzyloxy, Phenethyloxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropoxy, Carboxymethoxy und 2-tert-Butoxycarbonylaminoethoxy;

R_{6a} , R_{6b} und R_{6c} jeweils -H sind;

R_7 und R_8 beide -H sind;

X O ist; und

Q eine Bindung ist.

35. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (1) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (2) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (3) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorphenyl)harnstoff;
- (4) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff;
- (5) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-bromphenyl)harnstoff;
- (6) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (7) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorphenyl)harnstoff;
- (8) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff;
- (9) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (10) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorphenyl)harnstoff;
- (11) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (12) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (13) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-2-ylharnstoff;
- (14) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-2-ylharnstoff;
- (15) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophenyl)harnstoff;
- (16) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)harnstoff;
- (17) 1-[3-(Acetylphenyl)-3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (18) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorphenyl)harnstoff;
- (19) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethoxyphenyl)harnstoff;
- (20) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorphenyl)harnstoff;
- (21) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff;
- (22) 1-Biphenyl-2-yl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (23) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff;
- (24) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-ylharnstoff;
- (25) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorphenyl)harnstoff;
- (26) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (27) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (28) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (29) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff;
- (30) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;
- (31) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (32) 1-(3,4-Difluorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (33) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorphenyl)harnstoff;

- (34) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-trifluormethoxyphenyl)harnstoff;
- (35) 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (36) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-fluorophenyl)harnstoff;
- (37) 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (38) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (39) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (40) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (41) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (42) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (43) 1-(3-Chlorphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (44) 1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (45) 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (46) 1-(3,4-Difluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (47) 1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (48) 1-(2-Chlor-4-trifluormethylphenyl)-3-[3-(2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (49) 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (50) 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (51) 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (52) 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlor-4-fluorophenyl)harnstoff;
- (53) 1-[3-(4-Brom-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (54) 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (55) 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (56) 1-(3-Chlor-4-fluorophenyl)-3-[3-(4-chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (57) 1-[3-(4-Chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-chlor-4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (58) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (59) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (60) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-isopropoxypyhenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (61) 1-[4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (62) 1-[4-Benzylxy-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (63) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzyloxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (64) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-chlorbenzyloxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (65) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (66) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (67) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (68) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-ethoxyphenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (69) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (70) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorophenyl)harnstoff;
- (71) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)thioharnstoff;
- (72) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;
- (75) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (76) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-isopropylphenyl)harnstoff;
- (77) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-dichlorphenyl)harnstoff;
- (78) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-naphthalin-1-ylharnstoff;
- (79) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (80) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (81) 1-(4-Bromphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (82) 1-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (83) 1-(3-Chlorphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (84) 1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (85) 1-(4-Bromphenyl)-3-[3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (86) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)thioharnstoff;
- (87) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff;
- (88) 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (89) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff; und
- (90) 1-[3-(4-Fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-trifluormethylphenyl)harnstoff.

36. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (91) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-chlorphenyl)harnstoff;
- (92) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,4-difluorophenyl)harnstoff;

- (93) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3,5-difluorophenyl)harnstoff;
- (94) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-[3-(1-hydroxyethyl)phenyl]harnstoff;
- (96) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-[3-(1-hydroxyiminoethyl)phenyl]harnstoff;
- (97) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff;
- (98) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff;
- (99) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff;
- (100) 1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff;
- (101) 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (102) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)harnstoff;
- (103) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (104) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-morpholin-4-ylphenyl)harnstoff;
- (106) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-(4-methylpiperidin-1-yl)phenyl)harnstoff;
- (107) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (108) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (109) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-cyanophenyl)harnstoff;
- (110) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(3-nitrophenyl)harnstoff;
- (111) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-{4-chlor-2-[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]phenyl}harnstoff;
- (112) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-{4-chlor-2-((3-dimethylaminopropyl)methylamino)phenyl}harnstoff;
- (113) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (114) 1-(3-Acetylphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff;
- (115) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,2-difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)harnstoff;
- (116) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-dimethylaminophenyl)harnstoff;
- (117) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (118) {2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chlorphenyl)ureido]phenoxy}essigsäure;
- (119) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (120) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (121) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (122) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (123) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (124) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (125) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (127) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (128) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (129) 1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (130) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-p-tolylharnstoff;
- (131) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)harnstoff;
- (132) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (133) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (134) 1-(3-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (135) 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (136) 1-(3,4-Difluorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (137) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff;
- (138) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)harnstoff;
- (139) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)harnstoff;
- (140) 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (141) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (142) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (143) 1-(3-Acetylphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (144) 1-(2,2-Difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (145) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-phenylharnstoff;

- (146) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(3-methoxyphenyl)harnstoff;
- (147) (2-{2-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(2,4-difluorophenyl)ureido]phenoxy}ethyl)carbaminsäure-tert-butylester;
- (148) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (149) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-chlorphenyl)harnstoff;
- (150) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(2-fluorphenyl)harnstoff;
- (151) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (152) 1-[3-(4-Brom-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorophenyl)harnstoff;
- (153) 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-methoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff; und
- (154) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-hydroxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff.

37. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (73) 1-Benzoyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff; und
- (74) 1-Benzyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff.

38. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (95) 1-Benzoyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff;
- (105) 1-Benzyl-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff; und
- (126) 1-(4-Chlorbenzyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff.

39. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus den folgenden Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (155) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (156) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (157) 1-(2,4-Difluorophenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (158) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (159) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (160) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (161) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (162) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff;
- (163) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (164) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]harnstoff;
- (165) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (166) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]harnstoff;
- (167) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (168) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (169) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (170) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (171) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (172) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (173) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff;
- (174) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-chlor-3-hydroxyphenyl)harnstoff;

nyl)harnstoff;

- (175) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (176) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harnstoff;
- (177) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (178) 1-(2,4-Difluorphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harn-stoff;
- (179) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phe-nyl]harnstoff;
- (180) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (181) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phe-nyl]harnstoff;
- (182) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(4-fluor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (183) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (184) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phe-nyl]harnstoff;
- (185) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (186) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phe-nyl]harnstoff;
- (187) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (188) 1-(4-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harn-stoff;
- (189) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harn-stoff;
- (190) 1-(4-Chlor-3-hydroxyphenyl)-3-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]harn-stoff;
- (191) 1-[4-(3-Dimethylaminopropoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (192) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff;
- (193) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlor-2-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (194) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphe-nyl)harnstoff;
- (195) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-chlor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff; und
- (196) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]-3-(4-fluor-3-hydroxyphe-nyl)harnstoff.

40. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehm-baren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (1) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff.

41. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehm-baren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (8) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff.

42. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehm-baren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (26) 1-[3-(4-Chlor-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff.

43. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehm-baren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

- (56) 1-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3-[3-(4-chlor-2-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff.

44. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehm-baren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(62) 1-[4-Benzyl-3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)harnstoff.

45. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(66) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-phenethyloxyphenyl]-3-(4-chlorphenyl)harnstoff.

46. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(98) 1-(4-Chlorphenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-trifluormethoxyphenyl]harnstoff.

47. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(111) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-{4-chlor-2-[(2-dimethylaminoethyl)methylamino]phenyl}harnstoff.

48. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(115) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]-3-(2,2-difluorbenzo[1,3]dioxol-5-yl)harnstoff.

49. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(123) 1-[3-(4-Brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff.

50. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(74) 1-Benzyl-3-[3-(4-brom-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxyphenyl]harnstoff.

51. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der folgenden Verbindung und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, Hydraten und Solvaten davon:

(169) 1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)phenyl]-3-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)harnstoff.

52. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

53. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 52, folgenden Schritt umfassend: Vermischen einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

54. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zu Behandlung des menschlichen oder eines Tierkörpers durch eine Therapie.

55. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung des menschlichen oder eines Tierkörpers durch eine Therapie.

56. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) Schlafstörung eines Menschen oder Tieres durch eine Therapie.

57. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) Schlafstörung eines Menschen oder Tieres durch eine Therapie, indem Schlafvertiefung gefördert wird.

58. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung einer(r) Schlafstörung eines Menschen oder Tieres durch eine Therapie, indem die Stärke der Deltawellen erhöht wird.

59. Verbindung nach einem der Ansprüche 56 bis 58, worin die Schlafstörung eine fragmentierte Schlafarchitektur umfasst.

60. Verbindung nach einem der Ansprüche 56 bis 58, worin die Schlafstörung eine Dyssomnie ist.

61. Verbindung nach Anspruch 60, worin die Dyssomnie ausgewählt ist aus: psychophysiologischer Insomnie, Schlafwahrnehmungsstörung, idiopathischer Insomnie, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, dem zentralen Schlafapnoesyndrom, dem zentralen alveolären Hypoventilationssyndrom, periodischer Bewegung der Glieder, dem Syndrom der unruhigen Beine, mangelhafter Schlafhygiene, umgebungsbedingter Schlafstörung, höhenbedingter Schlafstörung, Anpassungsschwierigkeiten, Schlafmangelsyndrom, Schlafstörung bei Fehlen fester Schlafzeiten, Einschlaf-Assoziationsproblemen, Schlafstörung mit Zwang zum Essen und Trinken, Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit, Schlafstörung bei Stimulanzienabhängigkeit, Schlafstörung bei Alkoholabhängigkeit, toxisch induzierte Schlafstörung, Schlafstörung bei Zeitzonenumwechsel (Jet lag), Schlafstörung bei Schichtarbeit, unregelmäßiges Schlaf-Wachmuster, dem Syndrom der verzögerten Schlafphase, dem Syndrom der vorverlagerten Schlafphase und der Schlaf-Wachstörung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus.

62. Verbindung nach einem der Ansprüche 56 bis 58, worin die Schlafstörung eine Parasomnie ist.

63. Verbindung nach Anspruch 62, worin die Parasomnie ausgewählt ist aus: Aufwachstörungen, Schlafwandeln und Pavor nocturnus, stereotypen Bewegungsabläufen im Schlaf, Einschlafzuckungen, Schlafsprenchen und nächtlichen Wadenkrämpfen.

64. Verbindung nach einem der Ansprüche 56 bis 58, worin die Schlafstörung mit einer medizinischen oder psychiatrischen Störung zusammenhängt.

65. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation im menschlichen oder in einem Tierkörper durch eine Therapie.

66. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von koronare(r) Herzkrankheit, Herzinfarkt, transitorische(r) ischämische(r) Attacke, Angina, Schlaganfall oder Vorhofflimmern.

67. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Blutgerinnselbildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum.

68. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Blutgerinnselbildung bei einem Individuum, das an Vorhofflimmern leidet.

69. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) durch 5HT_{2A} vermittelten Störung.

70. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) Schlafstörung.

71. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) Schlafstörung, indem Schlafvertiefung gefördert wird.

72. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung eine(r) Schlafstörung, indem die Stärke der Deltawellen erhöht wird.

73. Verwendung nach einem der Ansprüche 70 bis 72, worin die Schlafstörung fragmentierte Schlafarchitektur umfasst.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 70 bis 72, worin die Schlafstörung eine Dyssomnie ist.

75. Verwendung nach Anspruch 74, worin die Dyssomnie ausgewählt ist aus: psychophysiologischer Insomnie, Schlafwahrnehmungsstörung, idiopathischer Insomnie, dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, dem zentralen Schlafapnoesyndrom, dem zentralen alveolären Hypoventilationssyndrom, periodischer Bewegung der Glieder, dem Syndrom der unruhigen Beine, mangelhafter Schlafhygiene, umgebungsbedingter Schlafstörung,

rung, höhenbedingter Schlafstörung, Anpassungsschwierigkeiten, Schlafmangelsyndrom, Schlafstörung bei Fehlen fester Schlafzeiten, Einschlaf-Assoziationsproblemen, Schlafstörung mit Zwang zum Essen und Trinken, Schlafstörung bei Hypnotikaabhängigkeit, Schlafstörung bei Stimulanzenabhängigkeit, Schlafstörung bei Alkoholabhängigkeit, toxisch induzierte Schlafstörung, Schlafstörung bei Zeitzonenwechsel (Jet lag), Schlafstörung bei Schichtarbeit, unregelmäßiges Schlaf-Wachmuster, dem Syndrom der verzögerten Schlafphase, dem Syndrom der vorverlagerten Schlafphase und der Schlaf-Wachstörung bei Abweichung vom 24-Stunden-Rhythmus.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 70 bis 72, worin die Schlafstörung eine Parasomnie ist.

77. Verwendung nach Anspruch 76, worin die Parasomnie ausgewählt ist aus: Aufwachstörungen, Schlafwandeln und Pavor nocturnus, stereotypen Bewegungsabläufen im Schlaf, Einschlafzuckungen, Schlafspredchen und nächtlichen Wadenkrämpfen.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 70 bis 72, worin die Schlafstörung mit einer medizinischen oder psychiatrischen Störung zusammenhängt.

79. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Thrombozytenaggregation.

80. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von koronare(r) Herzkrankheit, Herzinfarkts, transitorische(r) ischämische(r) Attacke, Angina, Schlaganfall oder Vorhofflimmern.

81. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Blutgerinnselbildung bei einer Angioplastie oder einer aortokoronaren Bypass-Operation bei einem Individuum.

82. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 51 bei der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von Blutgerinnselbildung bei einem Individuum, das an Vorhofflimmern leidet.

Es folgen 34 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

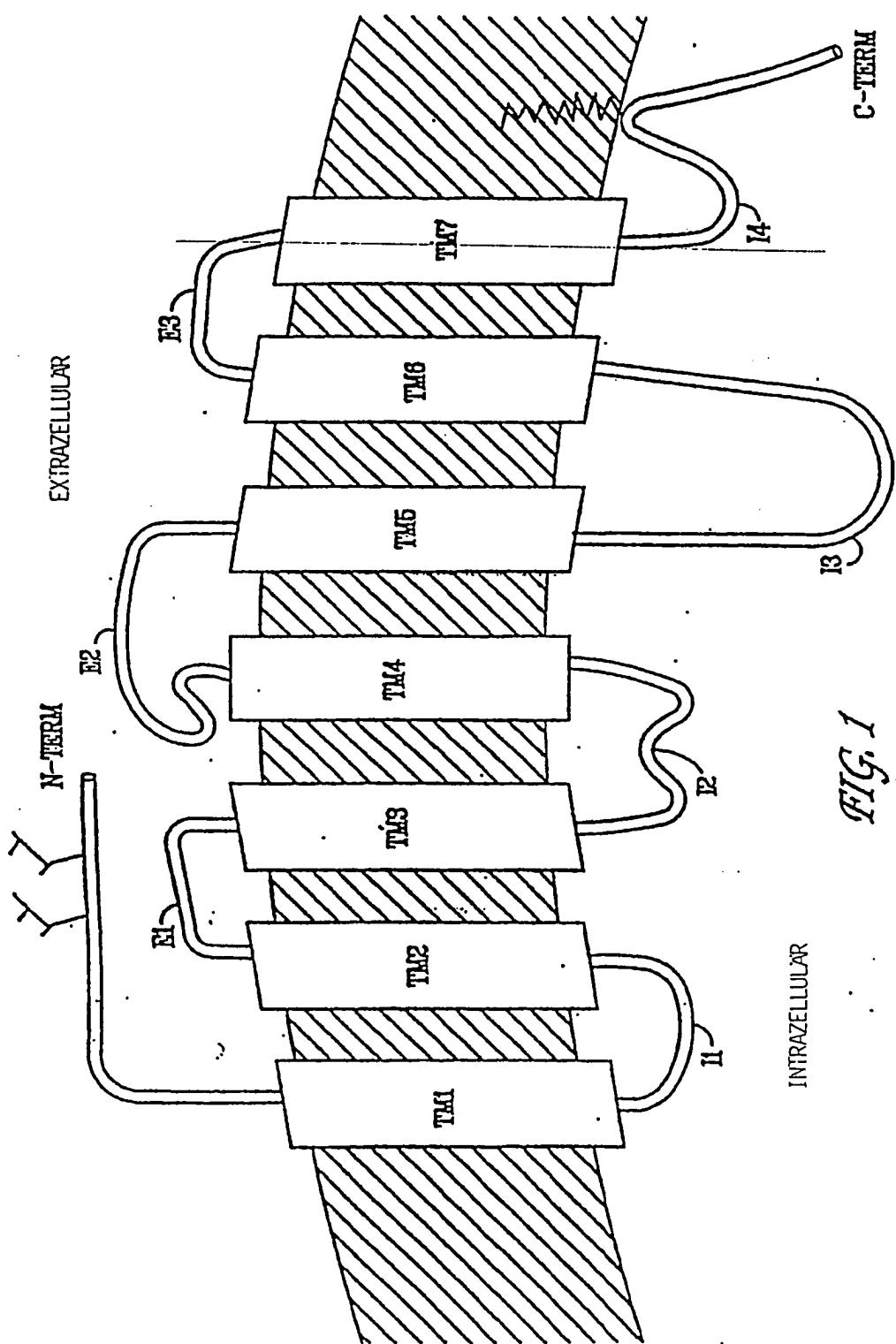


FIG. 1

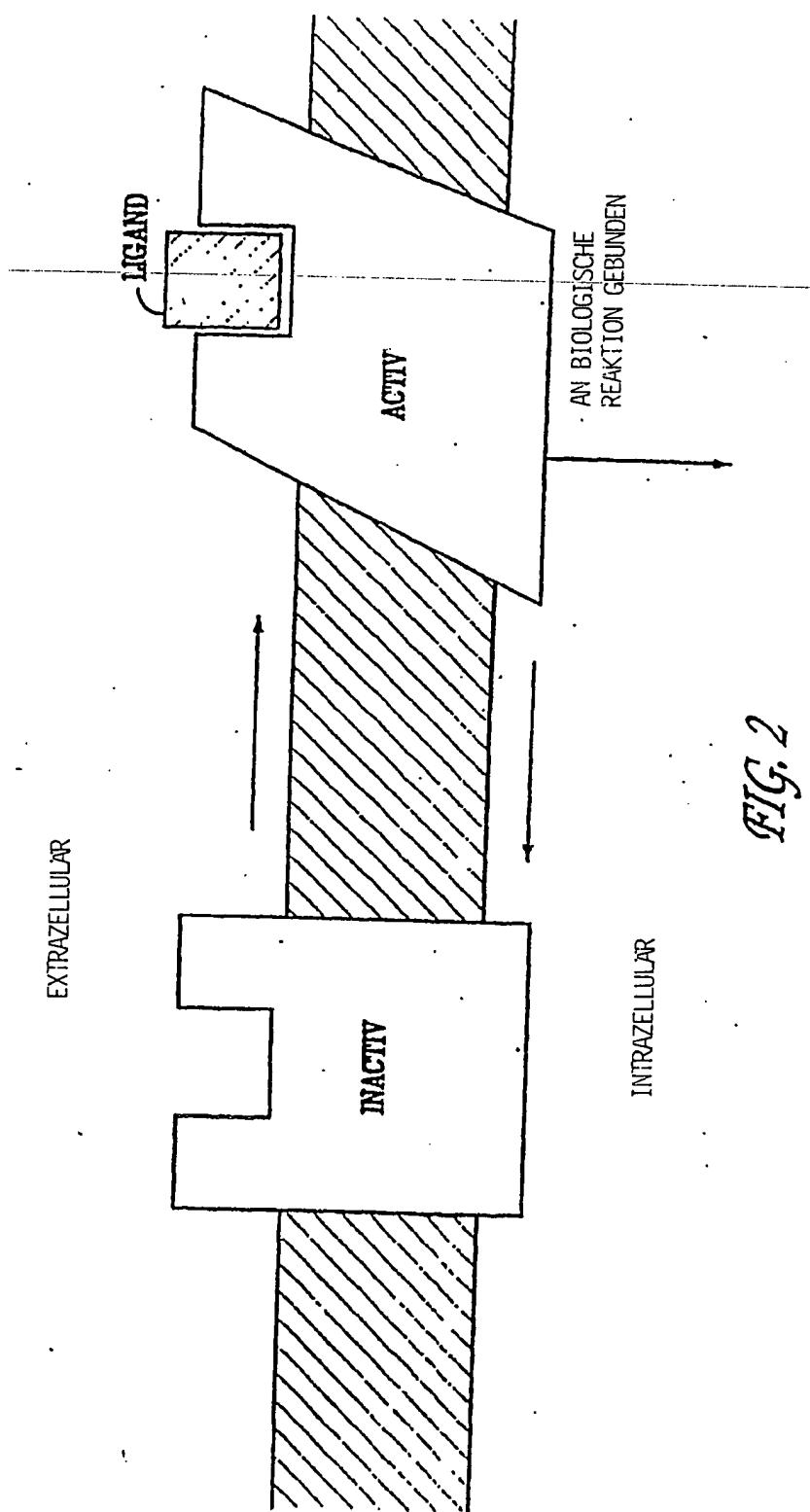


FIG. 2

FIG. 3A

ATGGATATTCTTGTGAAGAAAATCTTCTTGAGCTCAACTACGAACCTCCCTAATGCAATT
 AATGATGACAACAGGGCTACAGTAATGACTTTAACCTCCGGAGAACGTAACACTCTGATGCA
 TTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTCCGTGAAGGGTGCCTCTCACCG
 TCGTGTCTCCTTACTTCATCTCCAGGAAAAAAACTGGTCTGCTTACTGACAGCCGTAGTGA
 TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
 AGAATGCCACCAACTATTCCTGATGTCACTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCTG
 CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTGT
 GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCCAATCT
 CGCTGGACCGCTACGTCGCCATCCAGAACATCCACACAGCCGCTCAACTCCAGAACTA
 AGGCATTCTGAAAATCATTGCTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAAG
 TCTTGGGCTACAGGACGATTGCAAGGTCTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTGCCGATGATA
 ACTTTGTCCTGATGGCTCTTGTGTCATTTCATCCCTAACCATCATGGTATCACCTAC
 TTCTAACTATCAAGTCACTCCAGAAAGAAGCTACTTTGTTGTAAGTGTATCTGGCACACGG
 GCCAAATTAGCTTCTTCAGCTTCCCTCAGAGTCTTGTCTCAGAAAAGCTCTCCAGC
 GGTGCGATCCATAGGGAGCCAGGGCTTACACAGGCAGGAGGACTATGCAGTCCATCAGCAAT
 GAGCAAAAGGCATGCAAGGTGCTGGCATCGTCTCTCCTGTTGTGGTATGTGGGCCCT
 TTCTCATCACAAACATCATGGCCGTATCTGCAAAGAGTCCTGCAATGAGGATGTCAATTGGG
 GCCCTGCTCAATGTGTTGGATCGGTTATCTCTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTACA
 CACTGTTCAACAAGACCTATAGGTCAAGCTTACGGTATATTCAAGTGTCAAGTACAAGGAAA
 ACAAAAAAACATTGCAAGTTAATTAGTGAACACAATACGGCTTGGCCTACAAGTCTAGCC
 AACTTCAAATGGGACAAAAAGAATTCAAAGCAAGATGCCAAGACAACAGATAATGACTGC
 TCAATGGTTGCTCTAGGAAAGCAGTATTCTGAAAGAGGCTTCAAAGACAATAGCGACGGAGT
 GAATGAAAAGGTGAGCTGTGTGA

FIG. 3B

MILCKEINTSLSSTTNSLMQLNDDNRLLSNDNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCSEGCLSPSCL
SLLHLQEKNWSALLTAVVILITIAGNIVIMAVSLEKKLQNATNYFILMSLAIADMILLGFLVMPVSM
LILYGYRWPPLPSKLCAVWYLDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPHEHSRFNSRTKAFLKJIAVN
TISVGISMPPIPVGFLQDDSKVFKEGSCLADDNPVILGSFVSFFIPLTIVITYFLIKSIQKEATLCVS
DLGTRAKLASFSFLPQSSISSEKLFQRSIHREPGSYTGRTMQSISNEQKACKVIGIVFFLFVVMWC
PFFITNIMAVICKESCNEDEVIGALLNVFWIWGYLSSAVNPLVYTFLFNKTYRSAFSRYIQCQYKENKK
PLQLLILVNTIPALAYKSSQLQMGQKNSKQDAKTTDNDCSMVALGKQYSEEASKDNSDGVNEKV
SCV

FIG. 4B

MVNLRNAVESFLVHLIGLLVWQCDISVSPVAAIVTDIFNTSDGGGRFKFPDGVQNWPALSIVVIMTIGGN
ILVIMA VSM EKKLHNATNYFILMSLAIADM LVGLVMP LSL ALYD YVWPLPRYLCPVWISLDVLFSTASI
MHLCAISLDRYVAIRNPIEHESRFNSRTKAIMKIAIVTAISIGVSPPIP VIGLRDEEKVFVNNTTCVLNDPN
FVLIGSFVAFFIPLTIVITYCLTIYVLRRQALMLHGHTEEPGLSLDFLKCCRNTAEEENSANPNQDQ
NARRRKKKERRPRGTMQAINNERKASKVLGIVFFVFLMWCPFFTNILSVLCEKSCNQKLMEKLLNVFW
IGYVCSGINPLVYTFLNKIYRRAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRVAATALSGRELNVNIYRHTNEPVIEK
ASDNEPGIEMQVENLELPVNPSSVVSERISSV

FIG. 4A

ATGGTGAACTGAGGAATGCGGTGCATTCACTCCTTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTGGC
 AATGTGATATTCCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTCATAACCTCCGATG
 GTGGACGCTCAAATTCCAGACGGGTACAAAATGCCAGCACTTCAATCGTCATCATAA
 TAATCATGACAATAGGTGGAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAAACTG
 CACAATGCCACCAATTACTCTTAATGTCCTAGCCATGCTGATATGCTAGTGGACTACTTG
 TCATGCCCTGTCCTGGCAATCCTTATGATTATGCTGGCACTACCTAGATATTGTG
 CCCCGTCTGGATTCTTAGATGTTATTTCACACGGTCCATCATGCACCTCTGCGCTATAT
 CGCTGGATCGGTATGTAGCAATCGTAATCCTATTGAGCATAGCCGTTCAATTGGCGACTA
 AGGCCATCATGAAGATGCTATTGGCAATTCTATAGGTGTATCAGTCCTATCCCTGT
 GATTGGACTGAGGGACGAAGAAAAGGTGTTCTGAACAACACGACGTGCGTGCTAACGACC
 CAAATTCTGTTATTGGCTCTCGTAGCTTCTCATACCGCTGACGATTATGGTATTAC
 GTATTGCCCTGACCATCTACGTTCTGGCCGACAAGCTTGATGTTACTGCACGGCCACACCGA
 GGAACCGCCCTGGACTAAGTCTGGATTCTGAAGTGCTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGAAG
 AGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGCCACGCCGAAGAAAAGAAGAAGGAGAGACG
 TCCTAGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTTCGAAAGTCCTTGGATTG
 TTTCTTGTGTTCTGATCATGTTGGTCCCCATTCTCATACCAATATTCTGCTGTTCTTGTG
 AGAAAGTCTGTAACCAAAAGCTCATGGAAAAGCTCTGAAATGTTGTTGATGGCTAG
 TTGTTICAGGAATCAATCCTCTGGTGTATACTCTGTTCAACAAAATTACCGAAGGGATTCTC
 CAACTATTGCGTGTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCTGTCAGGCAGATTCCAAGAGT
 TGCCGCCACTGCTTGTGGAGGGAGCTTAATGTTAACATTATGGCATAACCAATGAACC
 GGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAATTAGT
 TACCAAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

FIG. 5A

ATGGTGAACCTGAGGAATGCGGTGCATTCACTCCTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTGGCAAT
 GTGATATTCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTCATAACCTCCGATGGTGGACG
 CTTCAAATTCCCAGACGGGGTACAAAAGTGCCAGCACTTCAATCGTCATCATAATAATCATGAC
 AATAGGTGGCAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAAACTGCACAATGCCACCA
 ATTACTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGACTACTTGTATGCCCTGTCTCTC
 CTGGCAATCCTTATGATTATGCTCTGGCCATCAACTAGATAATTGTGCCCTCTGGATTCTTCTAGA
 TGTTTATTTCAACAGGGTCCATCATGCCACCTCTGGCTATATGGCTGGATGGTATGTAGCAATA
 CGTAATTCTATTGAGCATAGCCGTTCAATTGGACTAAGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTT
 GGGCAATTCTATAGGTGTATCAGTCTATCCCTGTGATTGGACTGAGGGACGAAGAAAAGGTGT
 TCGTGAACAACACGACGTGCGTCAACGACCCAAATTGCTCTTATTGGTCCTCTAGCTT
 CTTCATACCGCTGACGATTATGGTATTACGTATTGCCCTGACCACCTACGTTCTGGCCGACAAGCT
 TTGATGTTACTGCACGCCACACCGAGGAACCGCTGGACTAAGTCTGTATTCTGAACACTGCTGC
 AAGAGGAATACGGCCGAGGAAGAGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGACGCCGAA
 GAAAGAAGAAGGAGAGACGTCTAGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAA
 GAAAGTCCTGGGATTGTTCTTGTGTTCTGATCATGTGGTGCCCATTTCATTACCAATATT
 TGCTGTTCTTGTGAGAAGTCCTGTAACCAAAAGCTCATGGAAAAGCTCTGAATGTGTTGTTG
 GATTGGCTATGTTGTCAGGATTCAATCCTCTGGTGTATACTCTGTTCAACAAAATTACCGAAGG
 GCATTCTCCAACCTATTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAGCCCTCTGTCAGGCAGATTCCA
 AGAGTTGCCACTGTTGCTGGAGGGAGCTTATTGTTAACATTATCGGCATACCAATGAA
 CCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAATTAGAGTT
 ACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

FIG. 5B

MVNLRNAVHSFLVHLIGLLVHQCDISVSPVAIVIDIFNTSDGGRFKFPDGQVNWPALSIVIIIITI
GGNILVIMAVSMEKKLNATNYFLMSLAIADMVLGLVMPISLLAILYDYVWPLPRYLCPVVSL
DVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIRNPIEHSRFNSRTKAIMKIAIVWAISIGVSVPPIPVLDEEKVFV
NNNTICVLNDPNFVLIQSFVAFPIPLTMVITYCLTYVLRRQALMLHGHTEEPPGLSDLFLKCCKRN
TAAEEENSANPNQDQNARRRKERRPBGTMQAINNERKAKVLGIVFFVFLWCPPFTINILSVL
CEKSCNQKLMEKLINVFWIGYVCSGINPLVYTLFNKIYRRAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRV
AATALSGRENLNVNITYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVENLELPVNPSVVSERISSV

FIG. 6B

MDILCEENTSLSSTTNSTMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL
- SLLHLQEKNWSALLTAVVILLTIAGNILVIMAVSLEKKLQNATNYFLMSLAIADMVLGFLVMPVSM
LTLYGYRWPLPSKLCAVWIYLDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPHEHSRFNSRTKAFLKIIAVW
TISVGISMPPVFGQLQDDSKVFKEGSCILLADDNFVLIQSFVSSFIPLTMVITYFLTIKVLRRQALML
HGHTEEPPGLSLDFLKCCKRNTAAEEENSANPNQDQNARRRKERRPBGTMQAINNERKAS
KVLGIVFFLFVVMWCPPFTINIMAVICKESCNEVEDIGALLNVFWIGYLSAVNPLVYTLFNKIYR
RAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPVAATALSGRELNVNITYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVE
- NLELPVNPSVVSERISSV

FIG. 6C

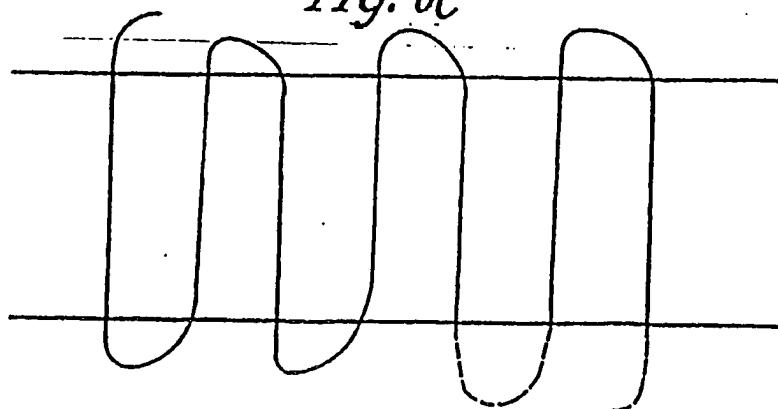


FIG. 6A

ATGGATATTCTTGTGAAAGAAAATACTCTTGAGCTCAACTACGAACCTCCCTAACGCAATTA
 AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACCTCCGGAGAAGCTAACACTCTGATGCA
 TTTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCCTTCCCTGTGAAGGGTGCCTCTCACCG
 TCGTGTCTCTCCTTACTTCATCTCAGGAAAAAAACTGGTCTGCTTACTGACAGCCGTAGTGA
 TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
 AGAATGCCACCAACTATTCTGATGTCACTTGCATAGCTGATAATGCTGGTGGGTTCTTGT
 CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGTACCGGTGGCCTGCCCCAGCAAGCTTGT
 GCAGTCTGGATTTACCTGGACGTGCTCTCTCCACGGCTCCATGCACCTCTGGCCATCT
 CGCTGGACCGCTACGTGCCATCCAGAACCCATCCACACAGCCGTTCAACTCCAGAACTA
 AGGCATTCTGAAAATCATTGCTGTTGGACCATATCACTAGGTATATCCATGCCAATACCA
 TCTTTGGGCTACAGGACGATTCGAAGGTCTTAAGGAGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
 ACTTTGCTGATGGCTCTTGTGTCATTTCATCCCTAACCATCATGGTGTACCTAC
 TTCTAACTATCAAGGTCTGGCCCGACAAGCTTGTGTTACTGCACGGCCACACCGAG
 GAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTCTGAAGTGTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGA
 AGAGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAGGAG
 AGACGTCTAGGGGACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTCGAAGGTACT
 GGGCATCGTCTCTCTGTTGTGGTGTGTTGCTGCTCATCACAAACATCATGGCC
 GTCATCTGCAAAGAGTCTGCAATGAGGATGTCACTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTGTTGG
 ATCGGGTATCTCTCTCACCGACTCAACCCACTAGCTATACTCTGTTCAACAAAATTACCGA
 AGGGCATTCTCCAATTTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCTGTCAG
 GCAGATTCCAAGAGTTGCCGCACTGCTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAACATT
 ATCGGCATACCAATGAAACGGTGTGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCGGTATAGAG
 ATGCAAGTTGAGAATTAGAGTTACAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTAGCGAAAGGAT
 TAGCAGTGTGTA

FIG. 7A

ATGGATATTCTTGTGAAGAAAATACTCTTGAGCTCAACTACGAACTCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACCTCGGAGAAGCTAACACTCTGATGCA
TTAACCTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTCCGTGAAGGGTGCCTCTCACCG
TCGTGTCTCTCCTACTTCATCTCCAGGAAAAAAACTGGTCTGCCTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTCCCTGATGTCATTGCCATAGCTGATAIGCTGCTGGGTTCCCTG
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCACTCTGTATGGTACCGGTGGCTTGCCGAGCAAGCTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGCCATCCAGAACCCATCCACCACAGCCGCTCAACTCCAGAACTA
-AGGCATTCTGAAAATCATTGCTGTTGGACCATATCAGTAGGTATACTCATGCCAATACCAAG
TCTTGGGCTACAGGACGATTGCAAGGTCTTAAGGAGGGAGTTGCTTACTGCCGATGATA
ACTTTGTCCGTATCGGCTCTTGTGTCATTTCATTCCCCGACGATTATGGTGTGATTACGT
ATTCGCTGACCATCTACGTTCTGCCGACAAGCTTGTGATTGCACGGCCACACC
GAGGAACCGCTGGACTAAGTCTGGATTCCCTGAAAGTGTGCAAGAGGAATACGGCCGA
GGAAAGAGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGACGCCGAAGAAAGAAAGAAAG
GAGAGACGTCTAGGGGACCATGCAAGGTATCAACATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGT
CCTGGGATGTTCTTGTGTTCTGATCATGTTGTCATGCCCTTCTTCAATCACAAACATCA
TGGCCGTATCTGCAAAGAGTCTGCAATGAGGTGTCAATTGGGGCCCTGCTCAATGTTG
TTGGATCGGTATCTCTTCAGCAGTCACCCACTAGCTATACTCTGTTCAACAAAATT
ACCGAAGGGCATTCTCAACTATTGGGTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCT
GTCAGGCAGATCTCAAGAGTGGCCGCACTGCTTGTGAGGGAGGGCTTAATGTTAA
CATTTATCGGCATACCAATGAACGGTGATGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCGGTA
TAGAGATGCAAGTIGAGAATTAGAGTACCAAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTAGCGAA
AGGATTAGCAGTGTGTA

FIG. 7B

—MDLGEENTSLSSTINSEMQINDDNRLYSNDNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL—
SLLHQEKNSALLTAVVILTIAGNILVIMAVSLEKKLQNATNYFLMSLAIADMILGFLVMPVSM
LTFLYGYRWPPIPSKLCAVWVYLDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIHRSFNSRTKAFLKIIAVW
TISVGISMPVPGQLQDDSKVFKEGSCILLADDNFVLIGSFVSFFIPLTIMVTTYCLTIYVLRRQALML
LHGHTVEPPGLSILDFLKCKKRNTAEEENSANPNODQNARRRKERRPRGTMQAINNERKA
KKVLGIVFFVFLMWCPFFTNIAMICKESCNEDVIGALLNVFWIGYLSSAVNPLVYTLENKIY
RRAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRVAATALSGRELNVNLYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQV
ENLELPVNPSSVUSERISSV.

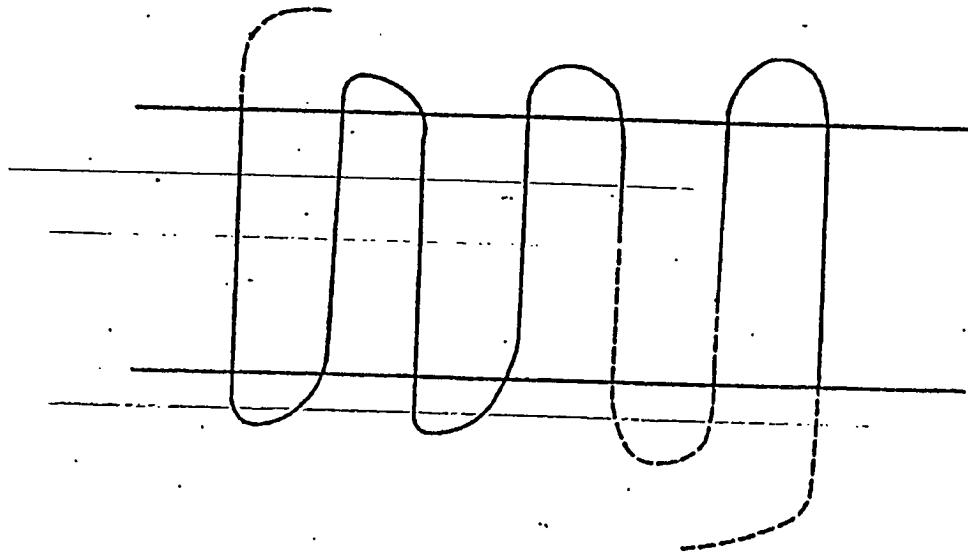
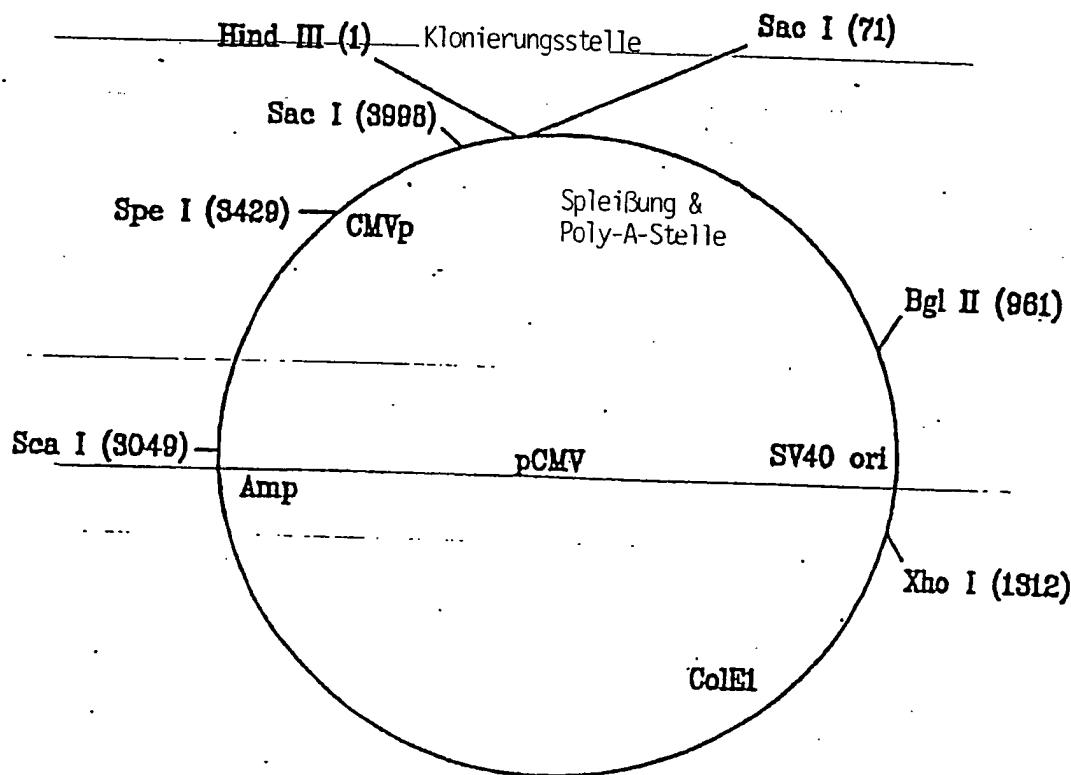


FIG. 7C



*Xho I (1912) bis Sca I (9049) ist identisch mit pRc/RSV Xho I (9045) bis 4782.

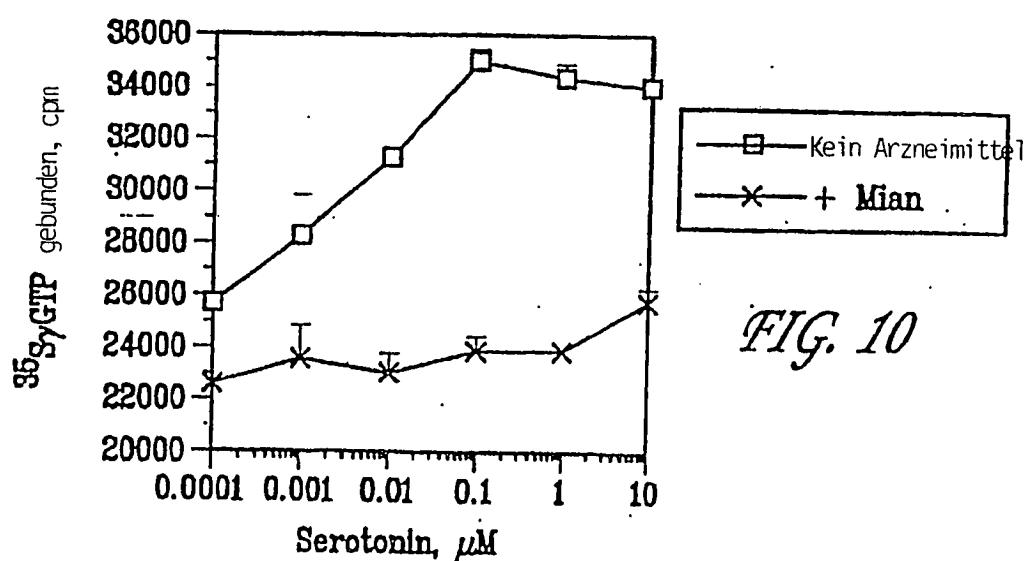
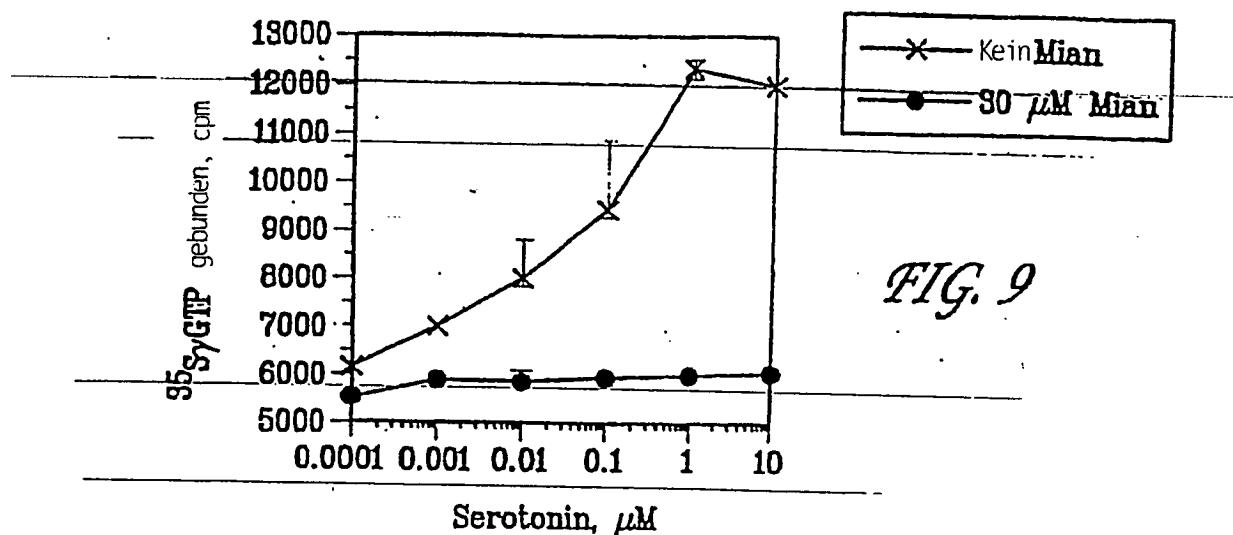
*Sca I (9049) bis 4070 ist identisch mit pCDM7 Amp Scal (2524) bis 3545.

*Mehrfachklonierungsstellen umfassen Hind III bis Sac I von pBluescript II.

*110 bis 1912 ist identisch mit pCMD7 Amp 76 bis 1278.

*Sac I und Spe I in MCS sind nicht einzigartig.

FIG. 8



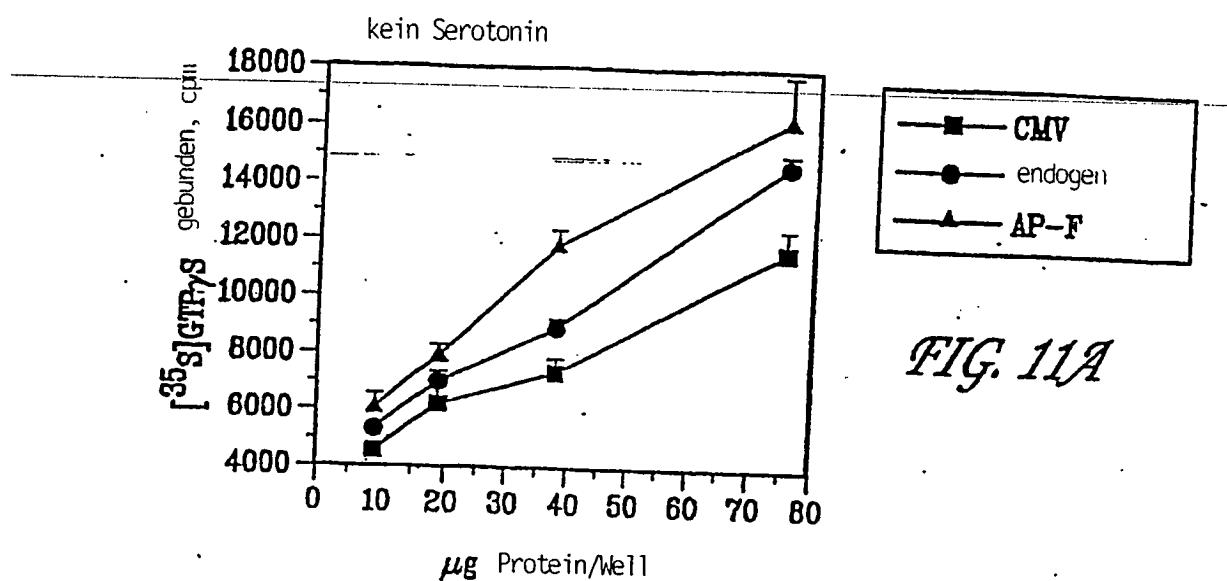
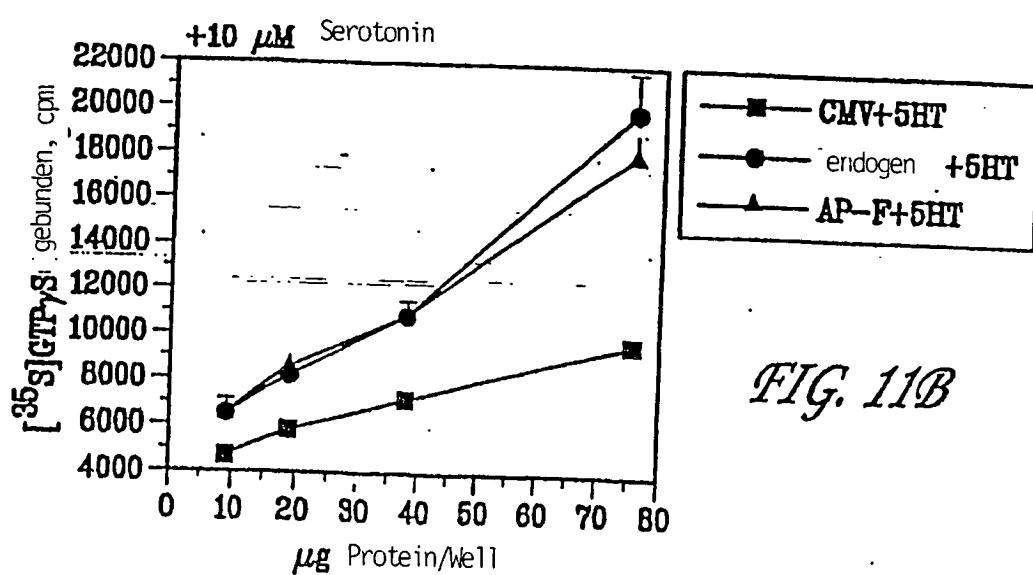
*FIG. 11A**FIG. 11B*

FIG. 12

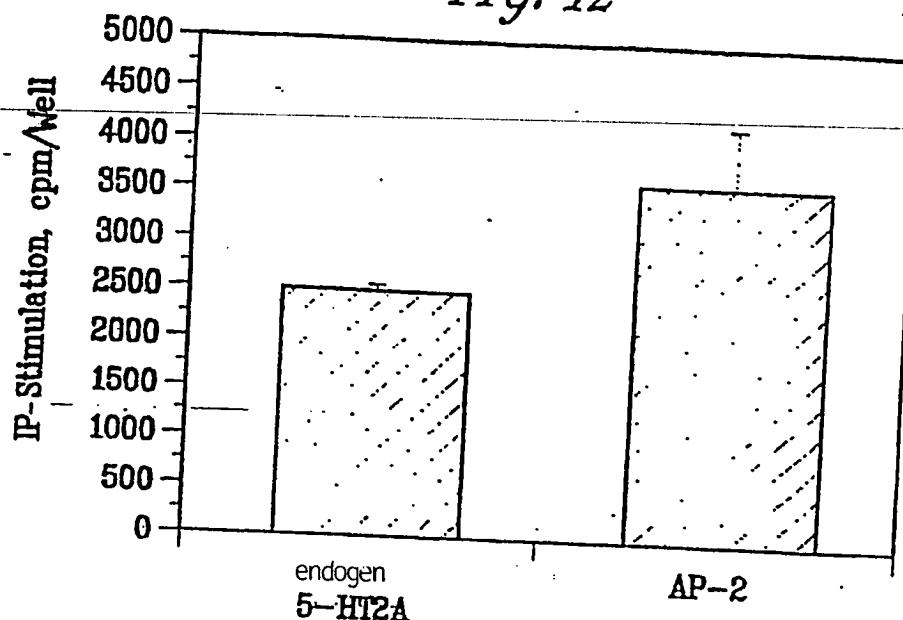
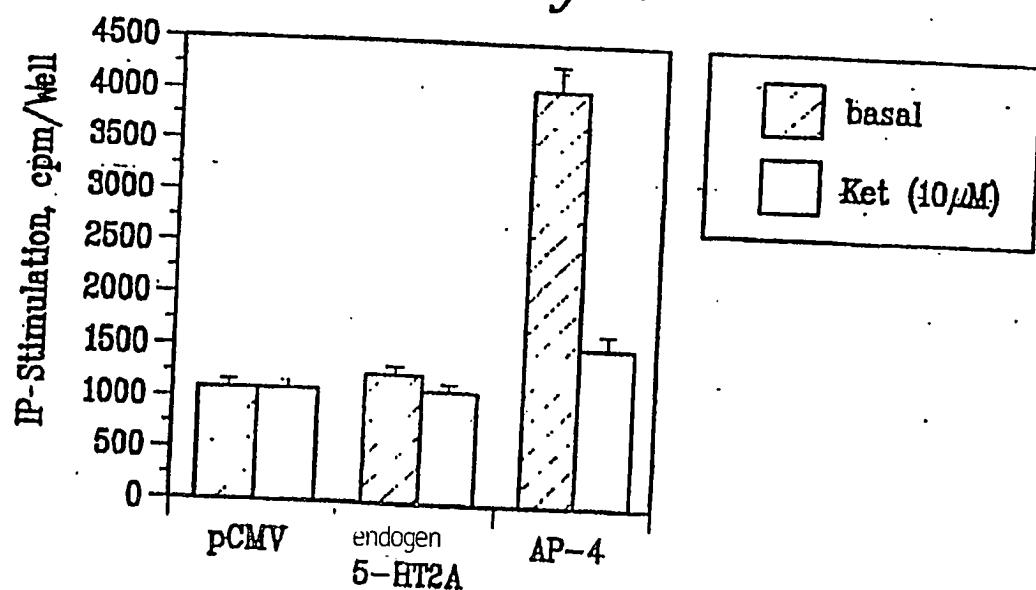


FIG. 13



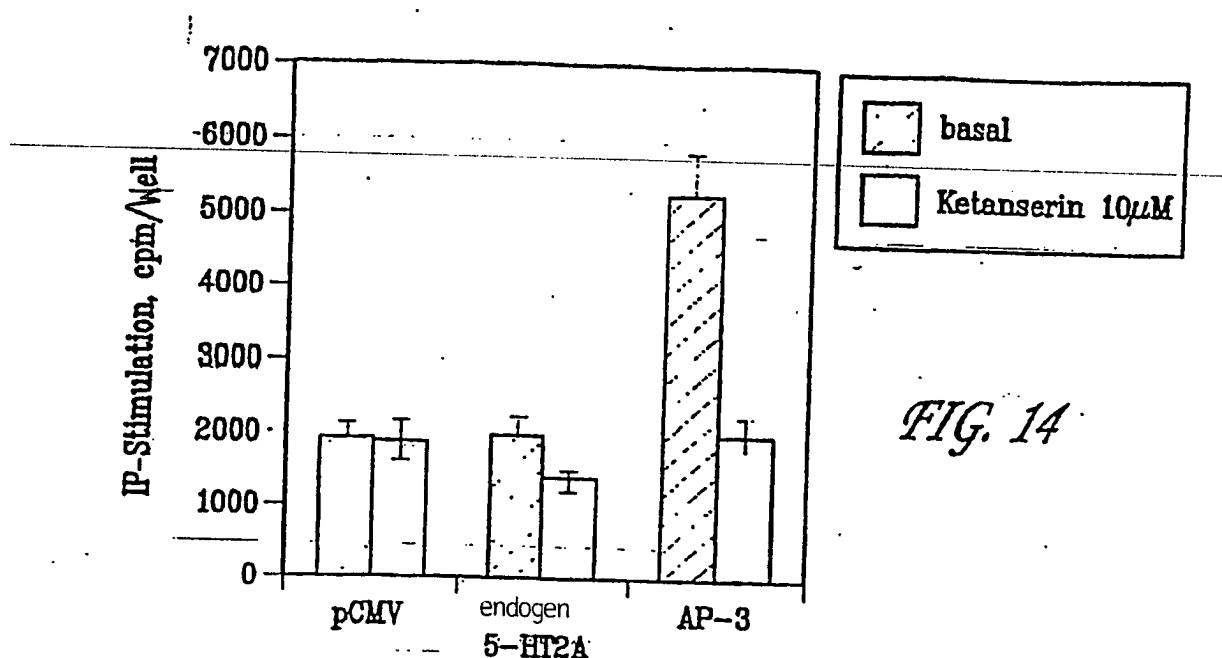


FIG. 14

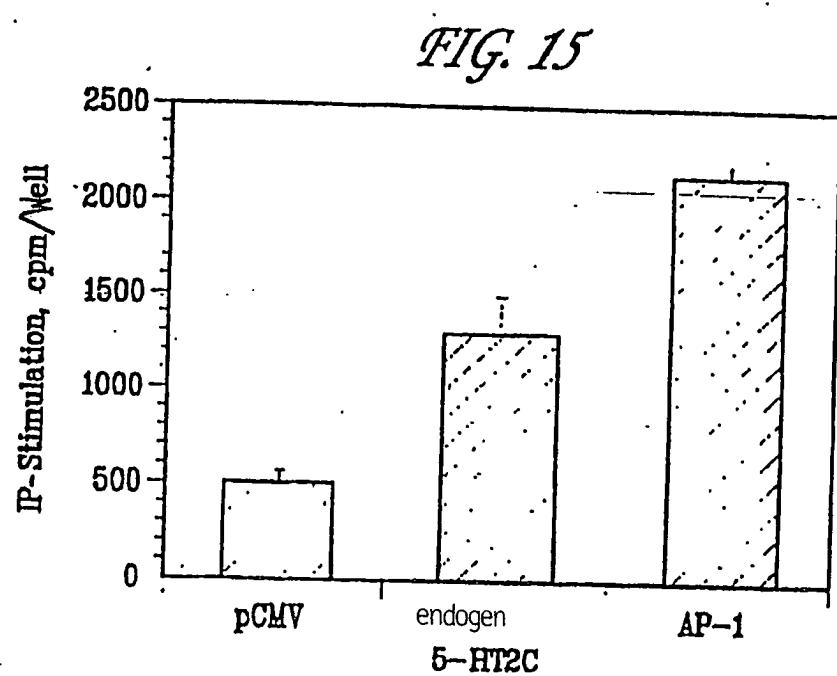


FIG. 15

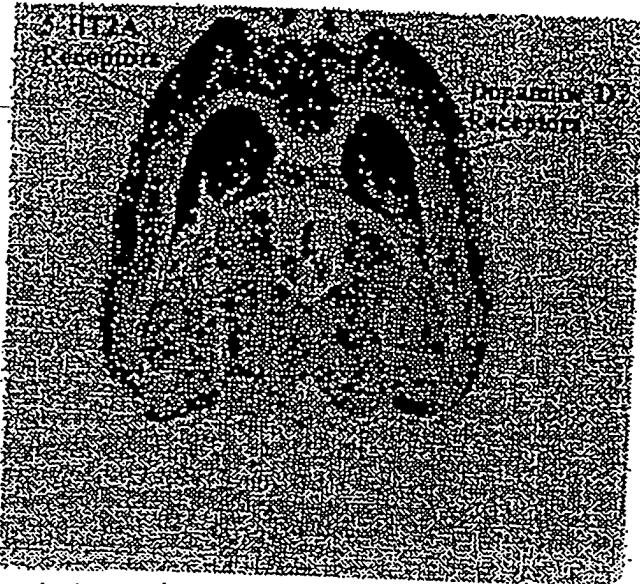


FIG. 16A

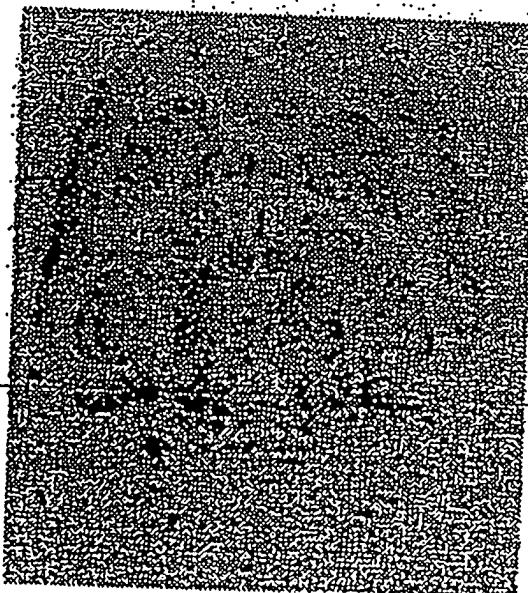


FIG. 16B

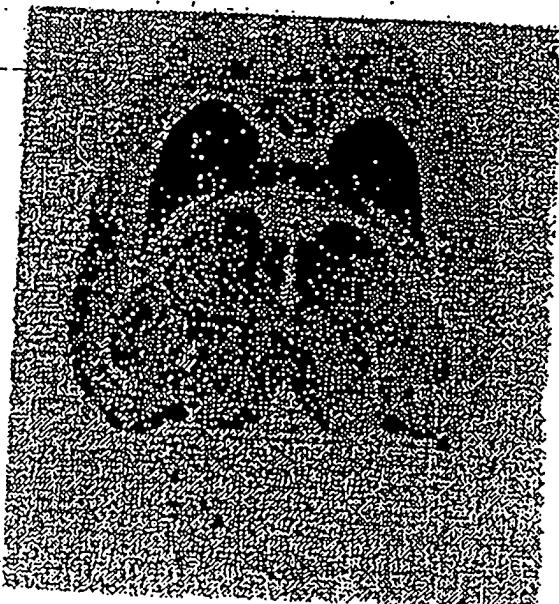
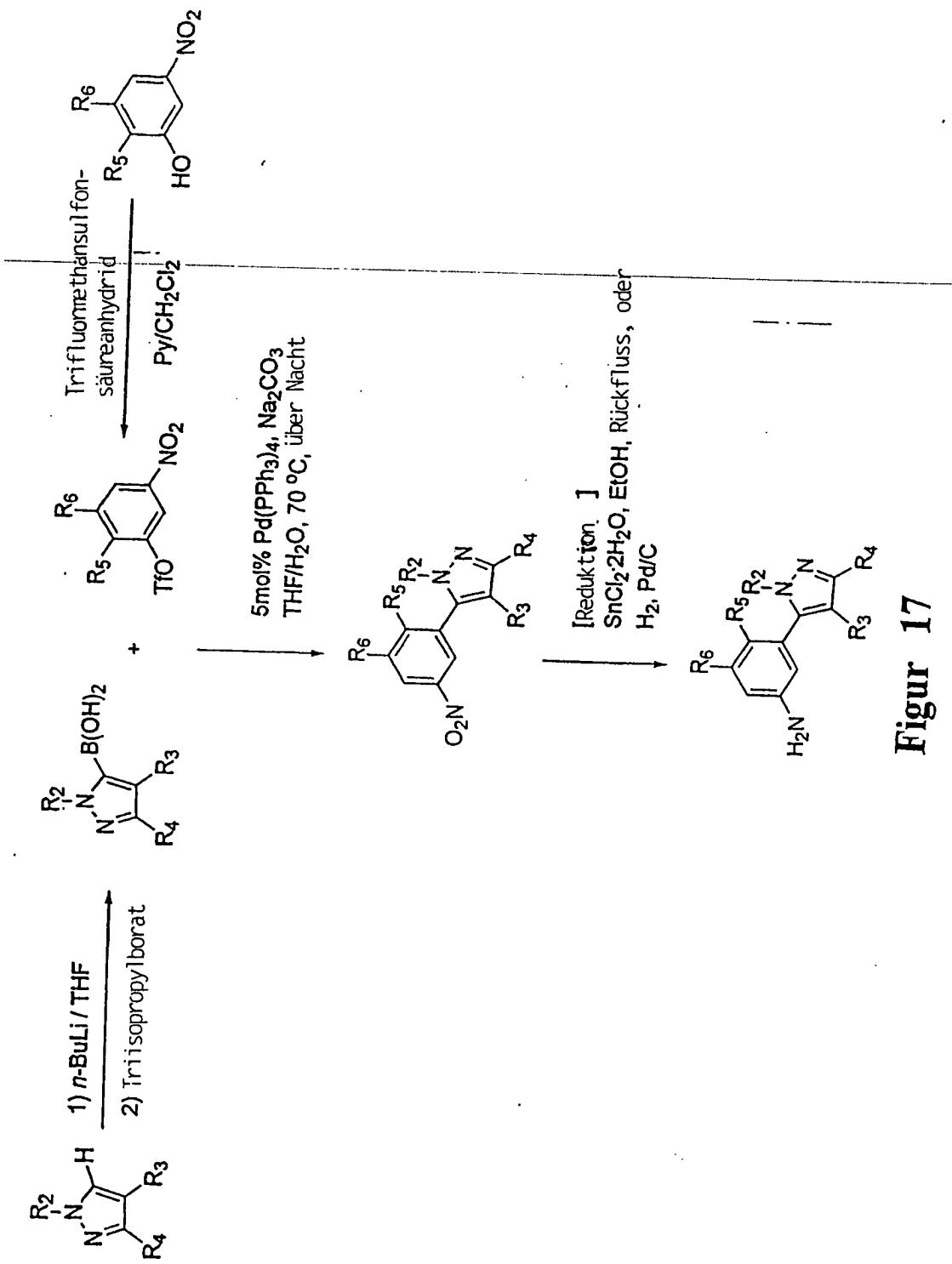
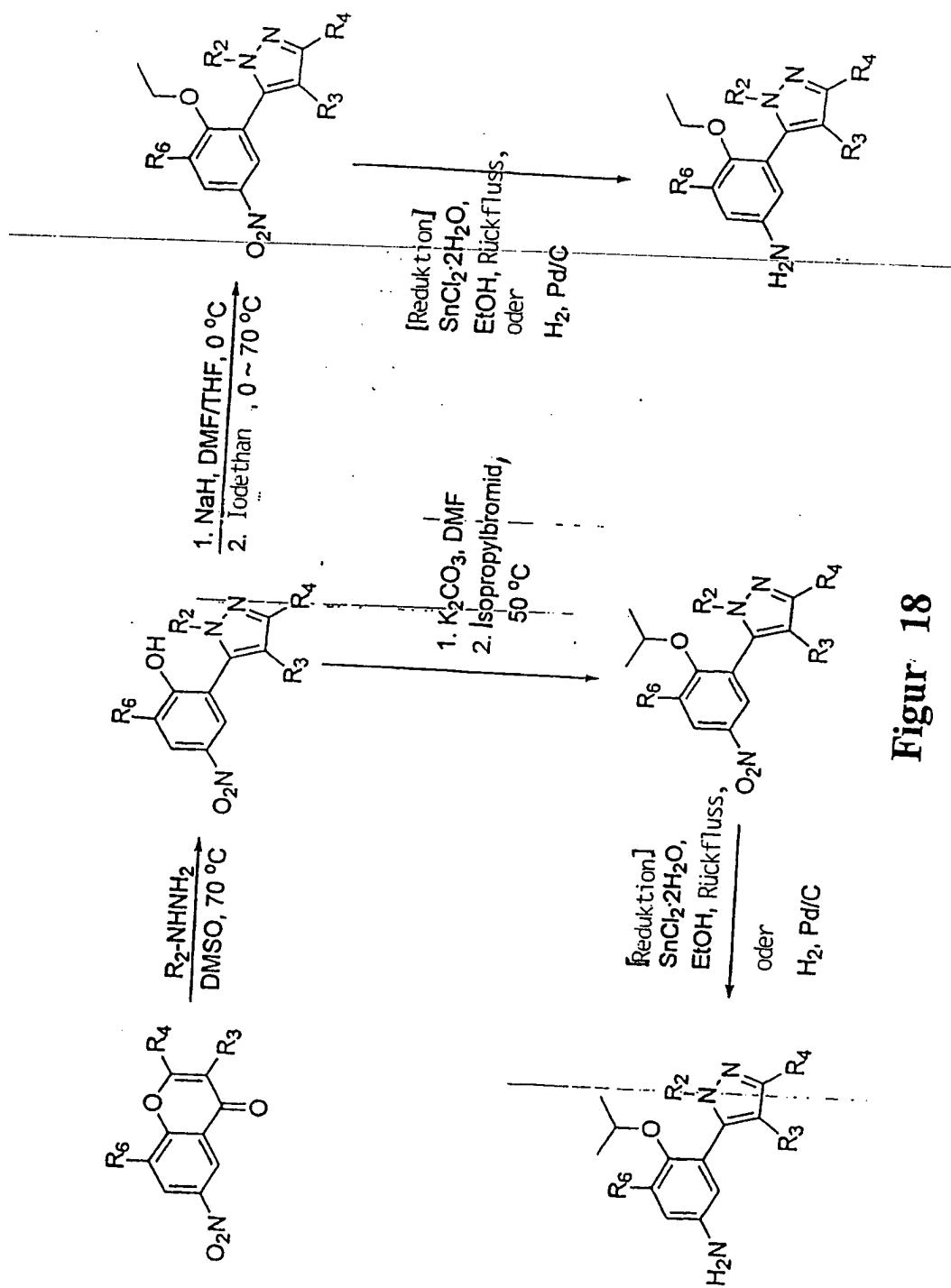


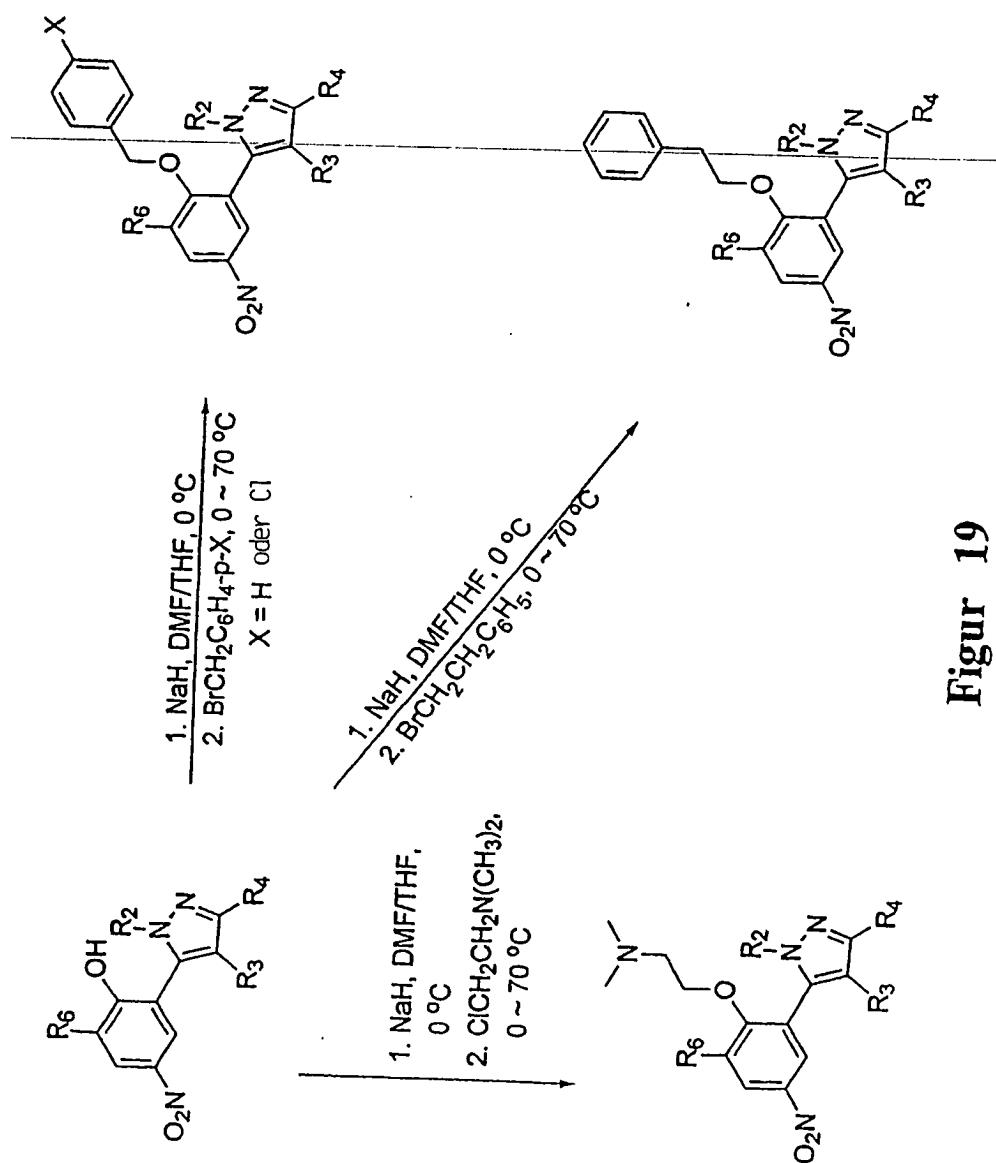
FIG. 16C



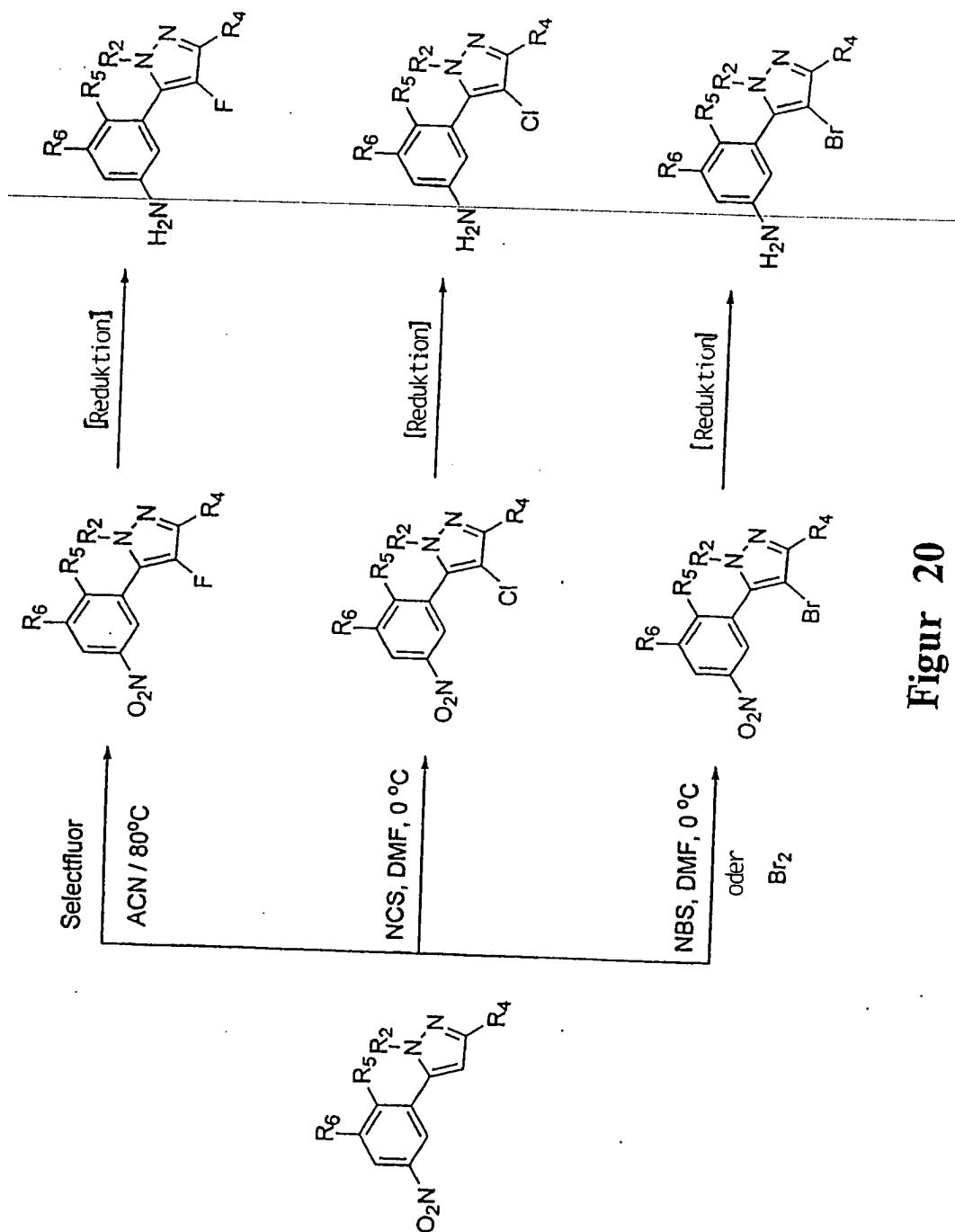
Figur 17



Figur 18



Figur 19



Figur 20

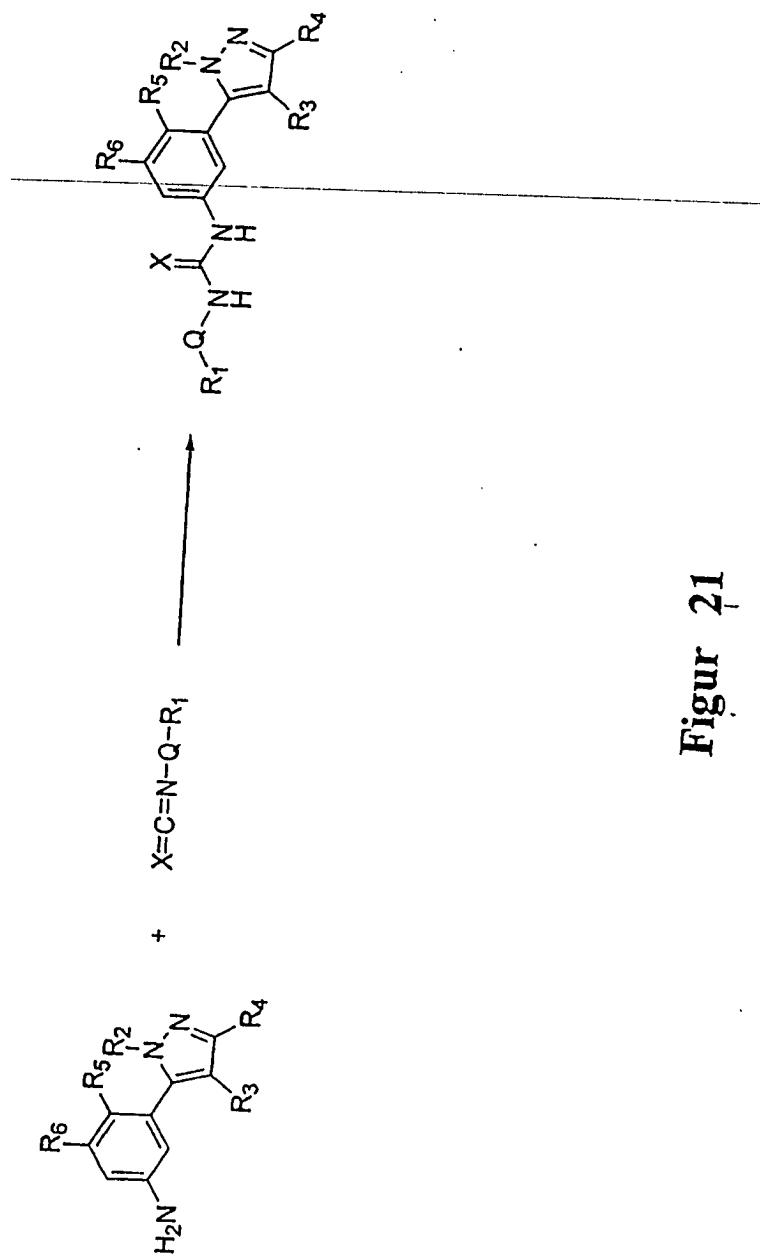
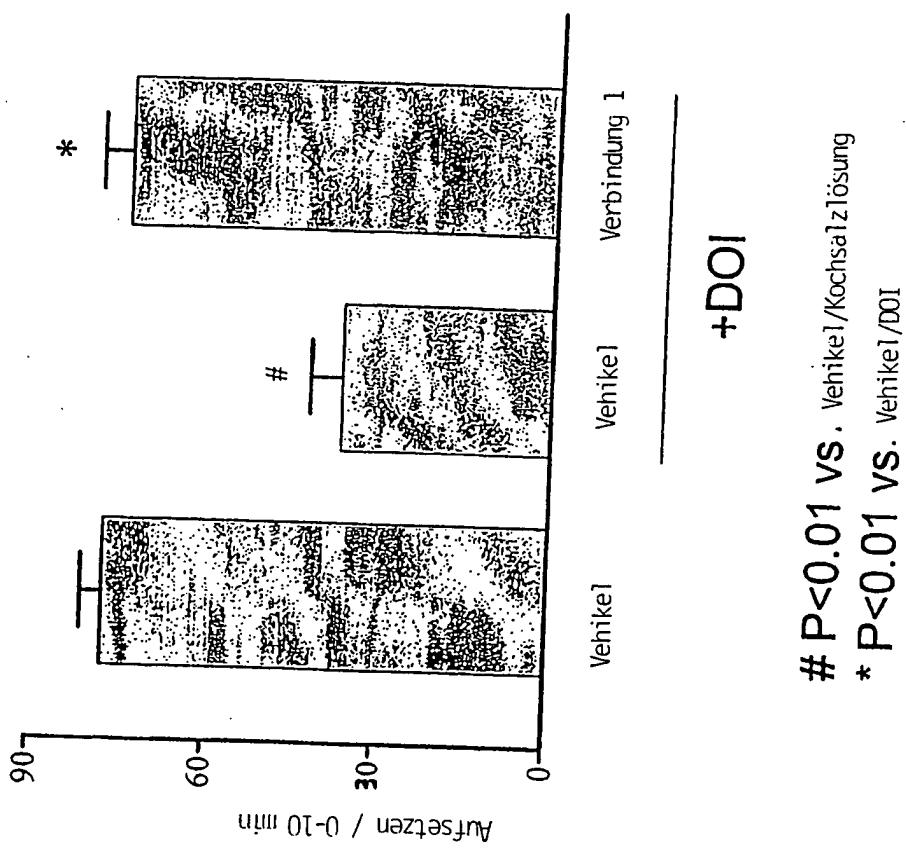


Figure 21

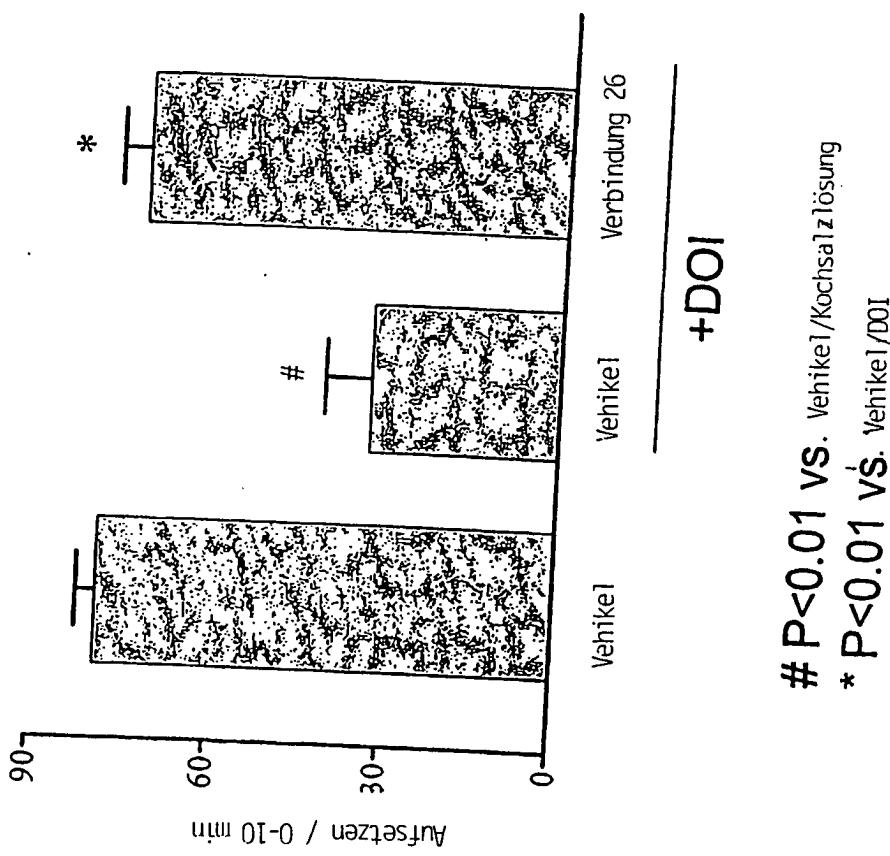
Linderung von DOI-induzierter Hypolokotion bei Ratten



P<0.01 vs. Vehikel/Kochsalzlösung
* P<0.01 vs. Vehikel/DOI

Figur 22

Linderung von DOI-induzierter Hypolokomotion bei Ratten



P<0.01 vs. Vehikel/Kochsalzlösung
* P<0.01 vs. Vehikel/DOI

Figur 23

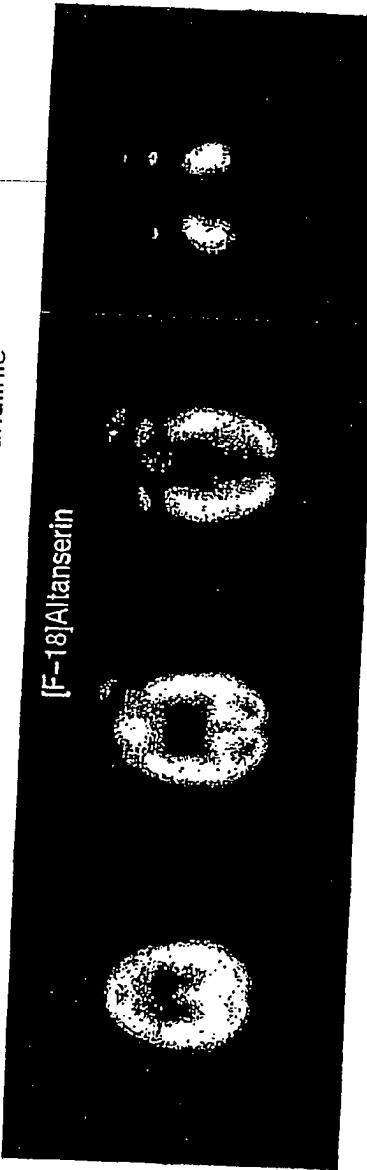
5HT_{2A}-Belegung: Rhesus-Affen

Versuchsmethoden

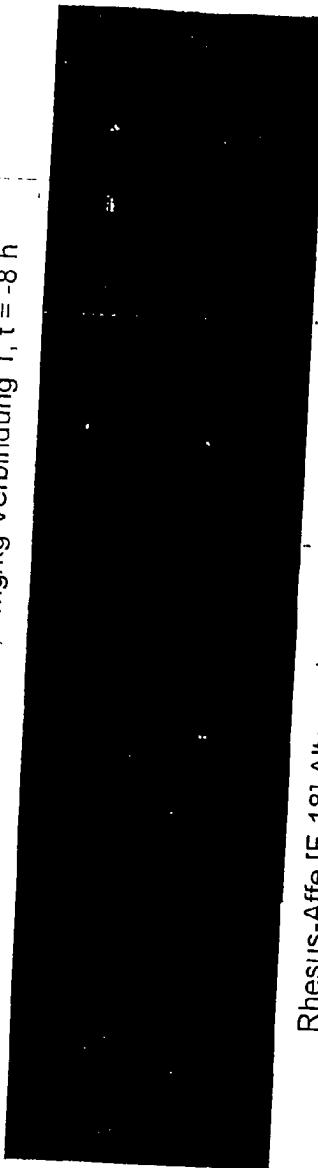
	Vorbehandlung	Vorbehandlungs- dauer	PET-Scan- Dauer	[F-18]Altanserin- Aktivität
Grundlinie	Grundlinien-PET	--	16:38	1,90 mCi
8-stündige Studie	0,5 mg/kg Verbindung 1	8:39	16:21	2,10 mCi
24-stündige Studie	0,5 mg/kg Verbindung 1	16:01 Tag 1	16:15 Tag 2	2,10 mCi

Figur 24

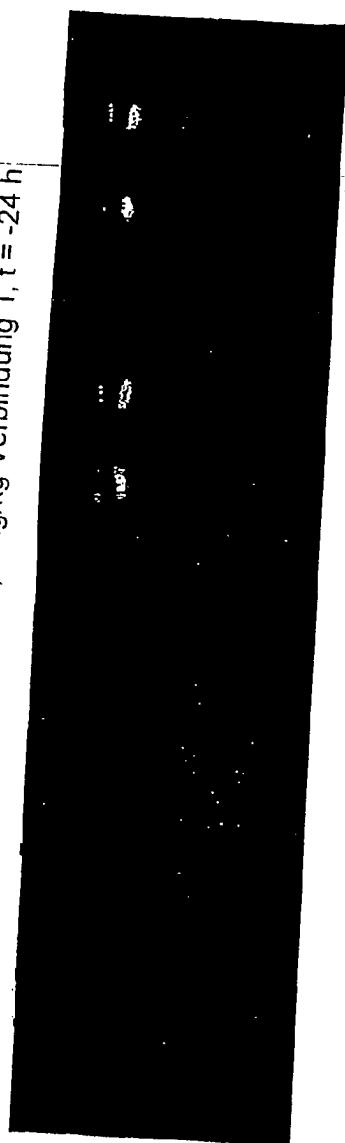
Rhesus-Affe [F-18] Altanserin-Grundlinie



Rhesus-Affe [F-18] Altanserin: 0,5 mg/kg Verbindung 1, t = -8 h

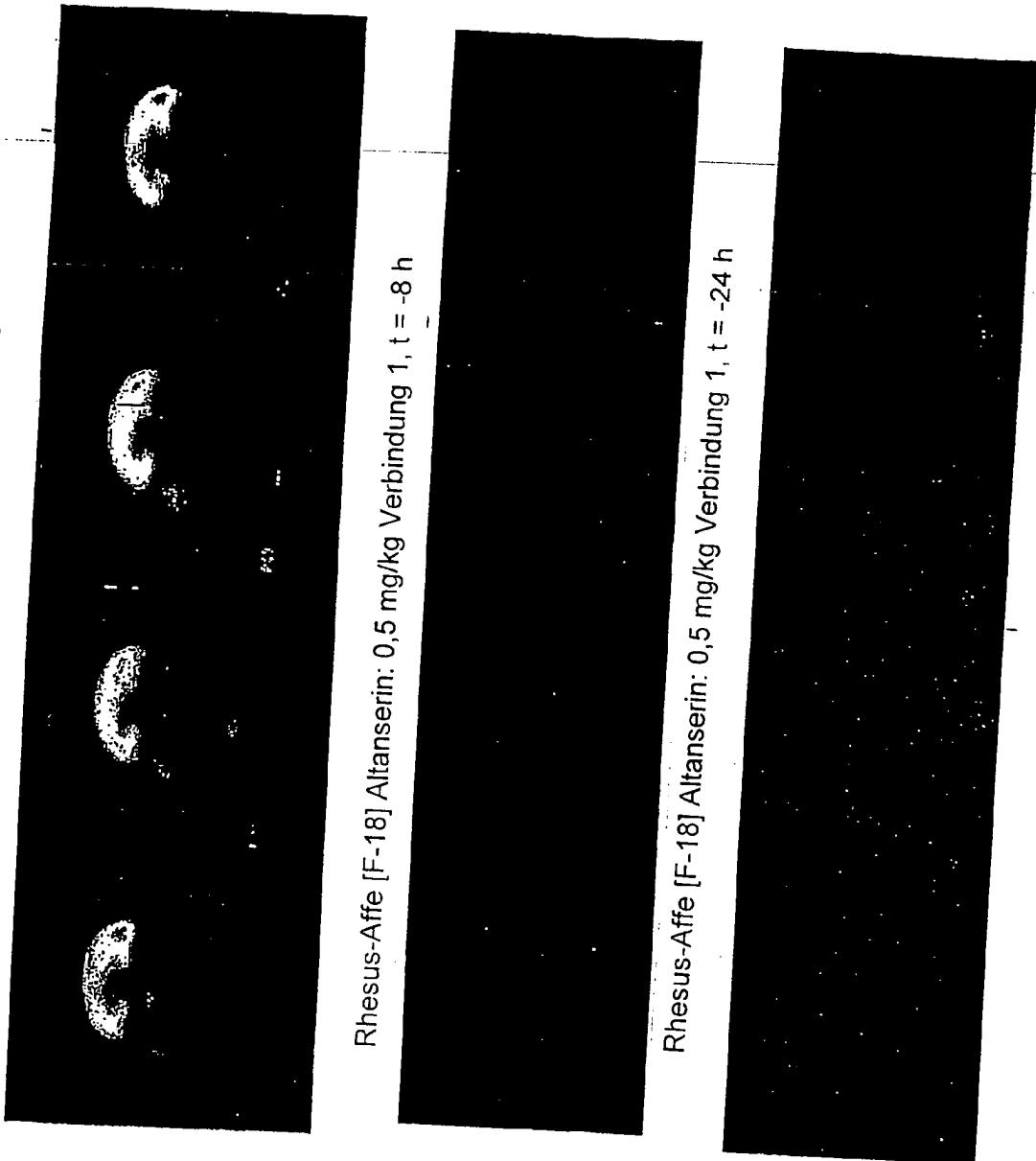


Rhesus-Affe [F-18] Altanserin: 0,5 mg/kg Verbindung 1, t = -24 h



Figur 25

Rhesus-Affe [F-18] Altanserin-Grundlinie



Rhesus-Affe [F-18] Altanserin: 0,5 mg/kg Verbindung 1, t = -8 h

Rhesus-Affe [F-18] Altanserin: 0,5 mg/kg Verbindung 1, t = -24 h

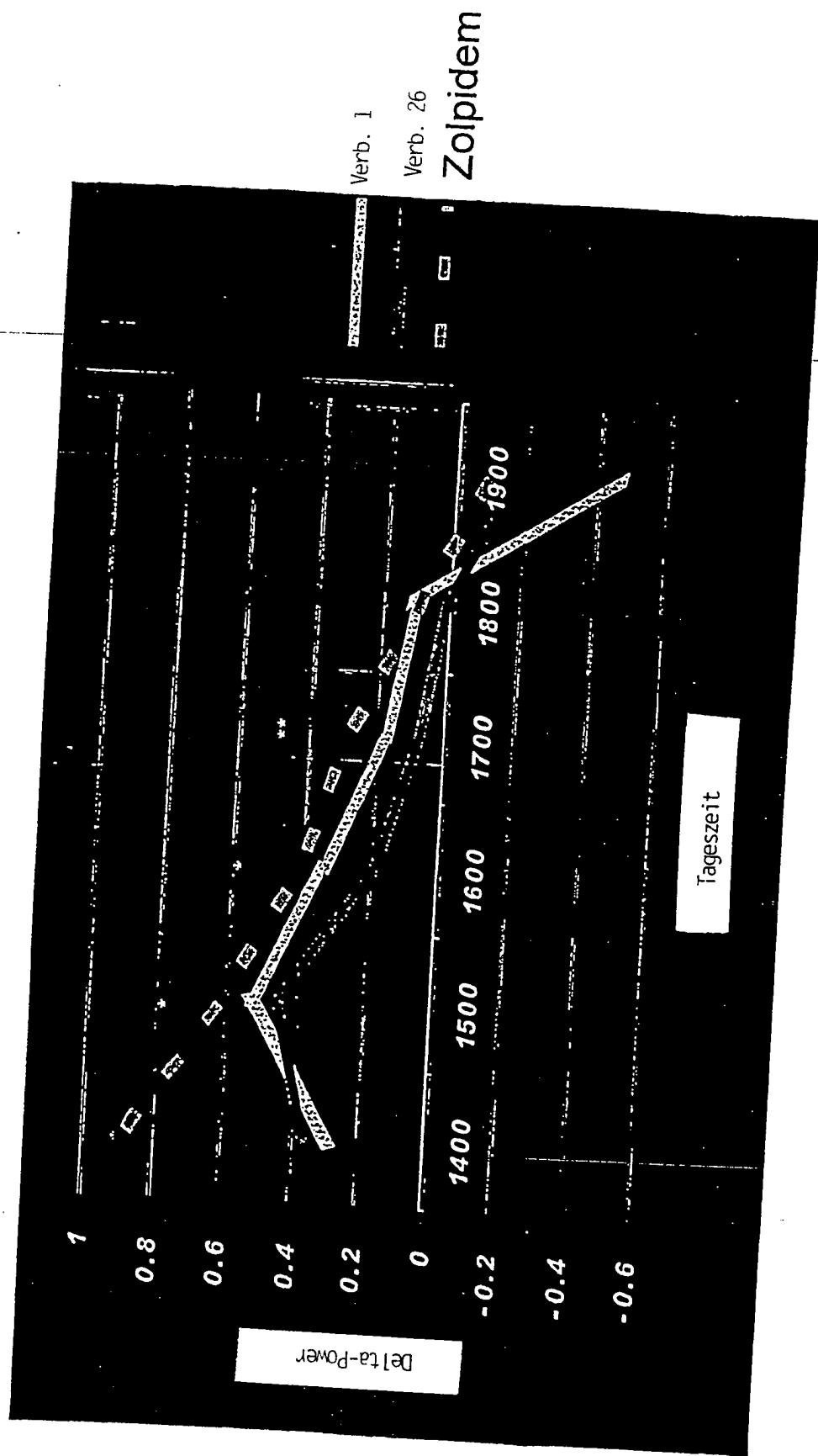
Figur 26

5HfF_{2A}-Belegung durch Verbindung 1

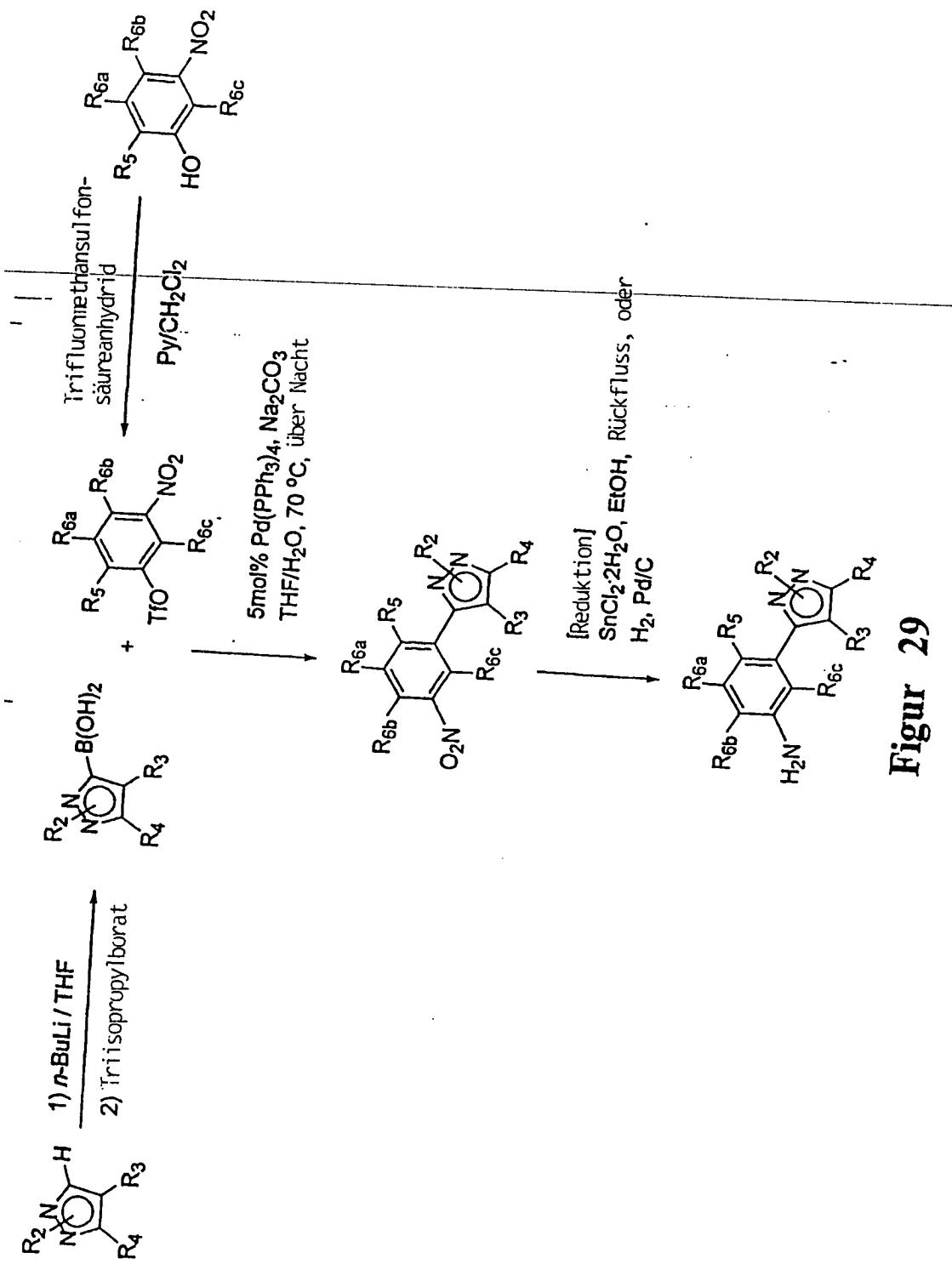
Region	Affen- Basislinie	0,5 mg/kg		% Belegung - 8 h	% Belegung - 24 h
		Verbindung 1	DVR		
Okipitaler Cortex	2,59	1,25	1,36	84%	77%
Frontaler Cortex	2,22	1,11	1,21	91%	83%
Vorderer zingulärer Cortex	2,59	1,16	1,27	90%	83%
Temporaler Cortex	2,27	1,19	1,27	85%	79%
Striatum	1,58	1,16	1,12	72%	79%

Figur 27

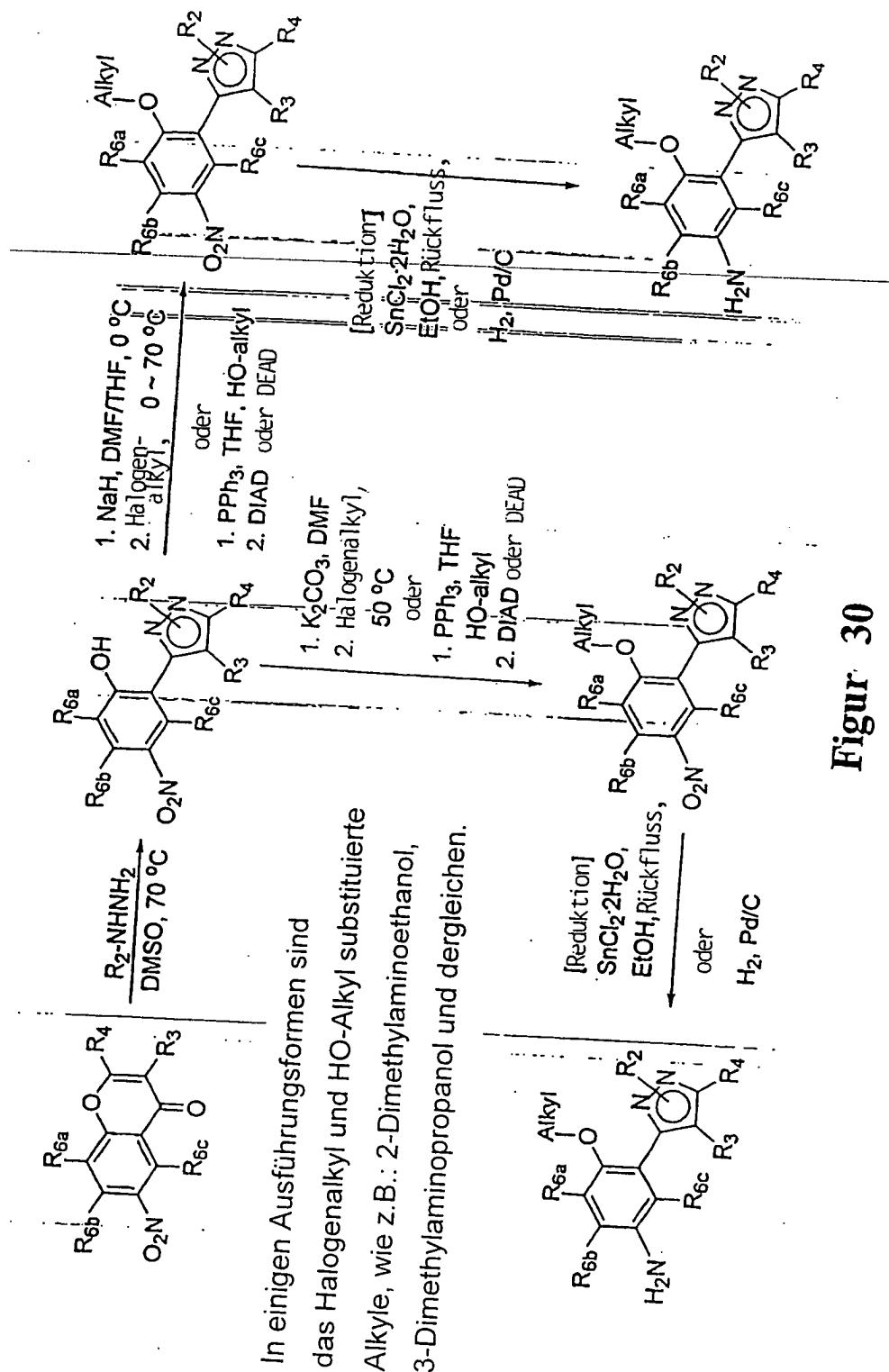
Wirkung von 5HT2A-Verbindungen auf die Delta-Power



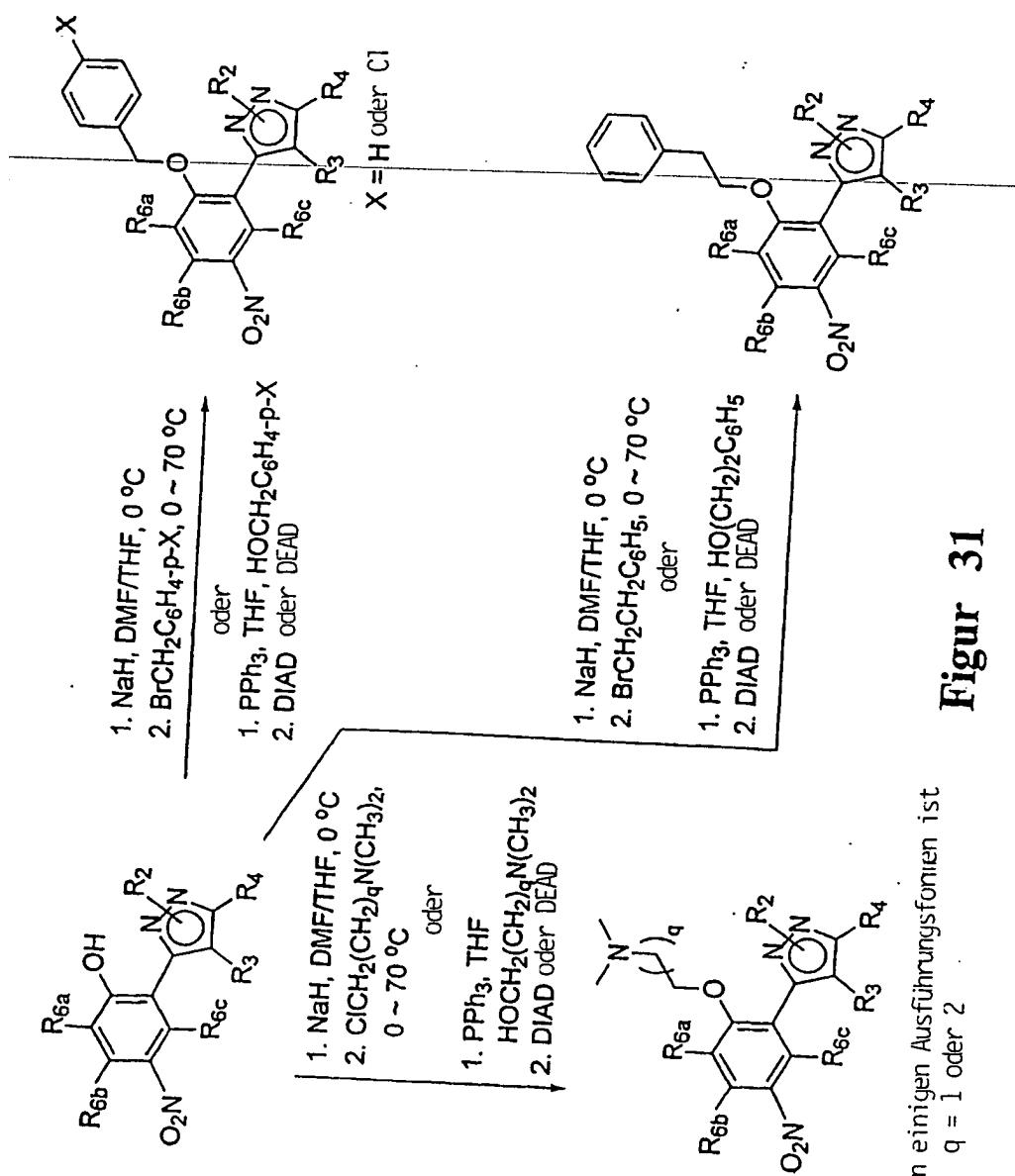
Figur 28



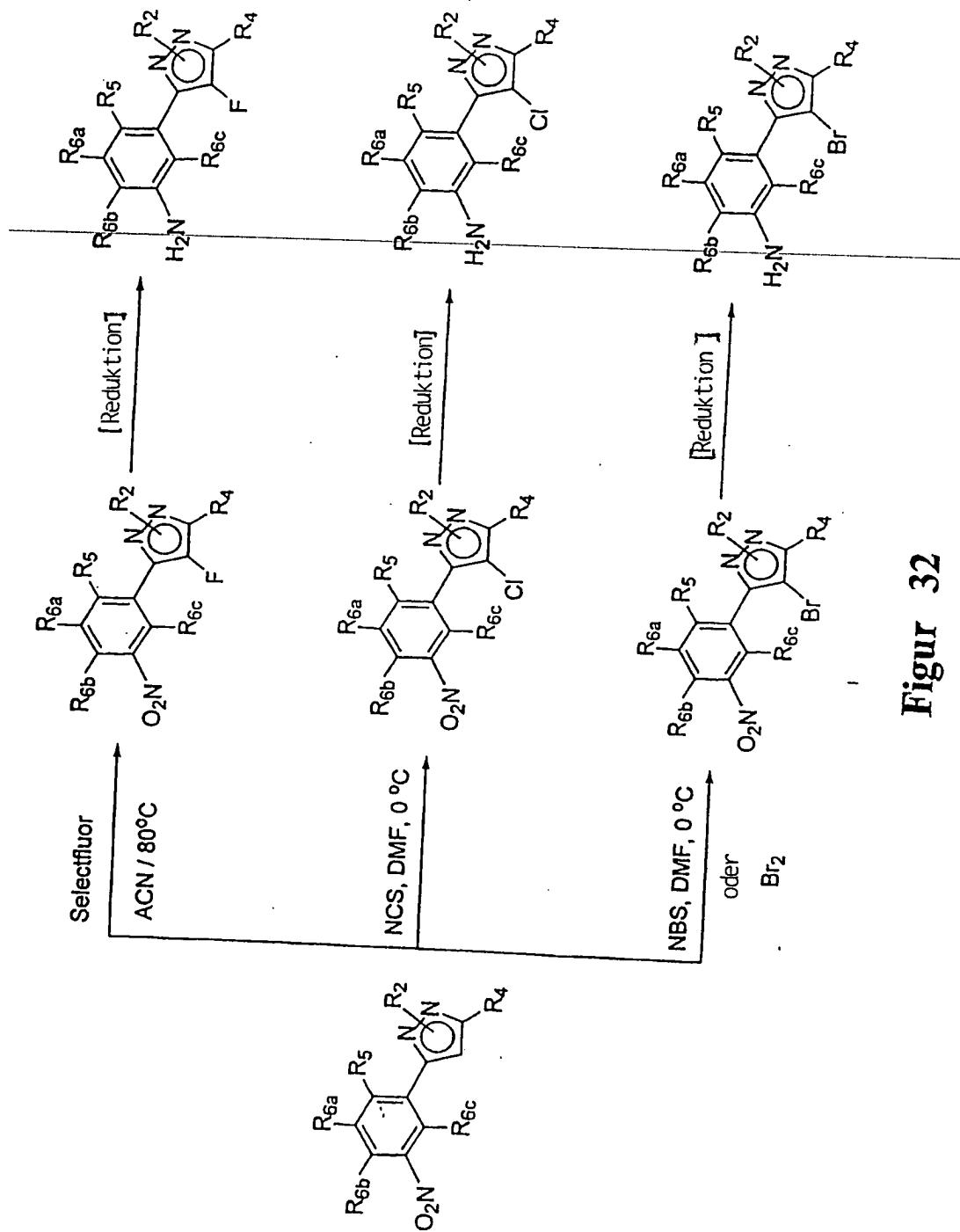
Figur 29



Figur 30



Figur 31

**Figur 32**

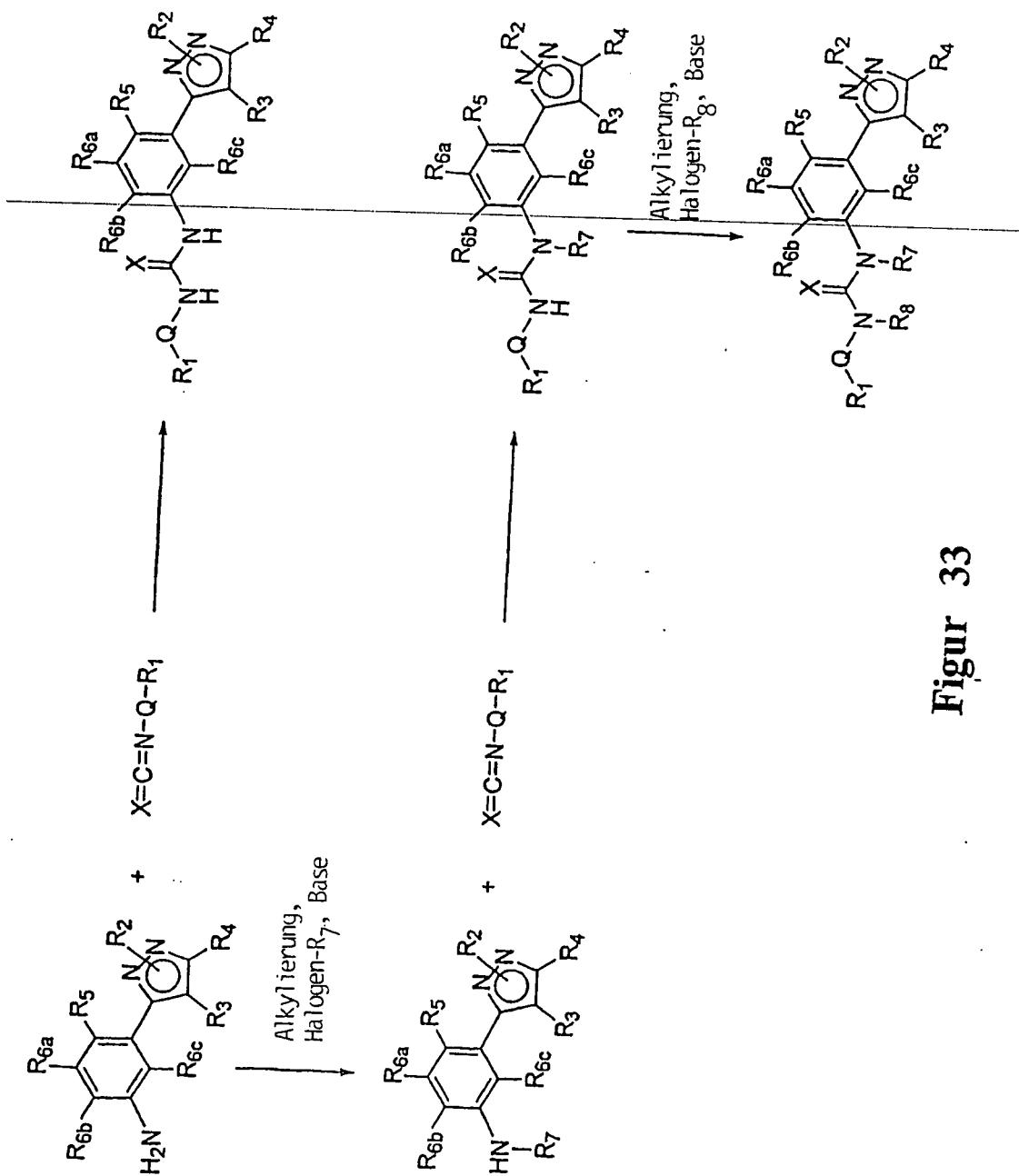
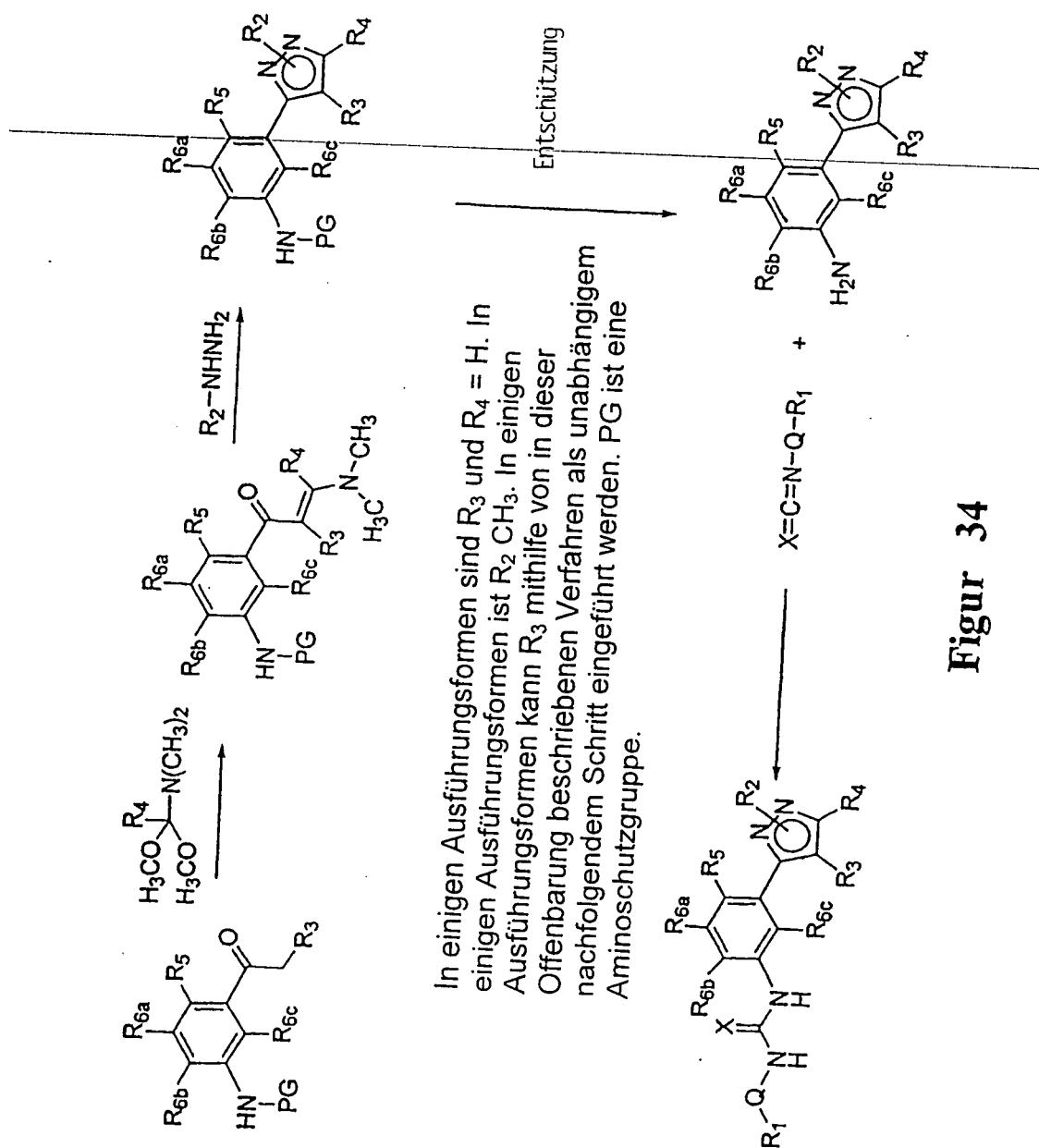


Figure 33



Figur 34