

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/019169 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/10**,
A61K 31/404

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009175

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. August 2004 (16.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10337839.1 18. August 2003 (18.08.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DITTRICH-WEN-
GENROTH, Elke** [DE/DE]; Vogelsangstr. 105a, 42109
Wuppertal (DE). **SIEGEL, Stephan** [DE/DE]; Neue
Friedrichstr. 59, 42105 Wuppertal (DE). **WOLTERING,
Michael** [DE/DE]; Eichenstr. 116, 40721 Hilden (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: INDOLIN-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel indoline derivatives, a method for the preparation and use thereof for drugs, in partic-
ular in the form of powerful compounds activating PPAR-delta for preventing and/or treating cardiovascular diseases, in particular
dyslipidemias, arteriosclerosis and coronaropathy.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Indolin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Ver-
wendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung
kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten.



WO 2005/019169 A2

Indolin-Derivate

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Indolin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von

5 Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin senkt und dieses zu einer signifikanten Senkung der Mortalität von Risikopatienten führt, so fehlen heute überzeugenden

10 Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis und/oder einer Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieform für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

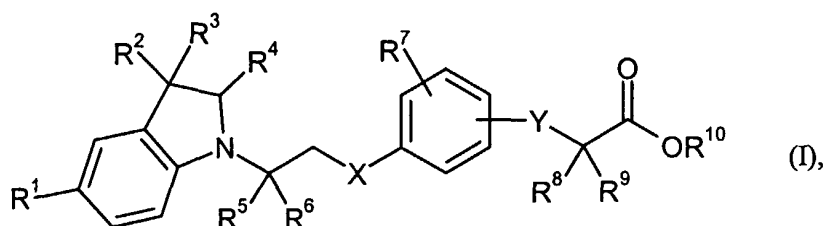
15

Für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-delta (*Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 1634-41) weisen erste pharmakologische Befunde in Tiermodellen darauf hin, dass potente PPAR-delta-Agonisten ebenfalls zu einer Verbesserung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses und der Hypertriglyceridämie führen können.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-delta-Modulatoren eingesetzt werden können.

Indolin-Derivate als Phospholipase-Inhibitoren zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen werden in WO 99/43672, WO 99/43654 und WO 99/43651 beansprucht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



25

in welcher

- R¹ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein können,
- R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,
- R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Halogen steht,
- R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,
- R¹⁰ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,
- X für O, S oder N-R¹¹
- und
- Y für eine Bindung steht
- oder
- X für eine Bindung
- und
- Y für O, S oder N-R¹¹ steht, worin
- R¹¹ jeweils Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeutet,
- sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R^{10} eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der $-C(O)OR^{10}$ -Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure (R^{10} = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino oder (C_1-C_6) -Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino oder (C_1-C_4) -Alkanoyloxy substituiert ist.
- 10 (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl.
- (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
- (C_1-C_6) -Alkoxy und (C_1-C_4) -Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.
- 20 (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonyl und (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.
- 25 (C_1-C_6) -Alkoxy-carbonylamino und (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und tert.-Butoxycarbonylamino.
- 30

(C₁-C₆)-Alkanoyl und (C₁-C₄)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise
5 seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

(C₁-C₆)-Alkanoyloxy und (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und
10 vorzugsweise seien genannt: Acetoxyl, Propionoxyl, n-Butyroxyl, i-Butyroxyl, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.
15

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-tert.-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.
20

(C₁-C₆)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.
25

(C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.
30

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Stickstoffatomen wie beispielsweise Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

- 20 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalendisulfonsäure.

- Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methyl-

morpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylnpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,

10 R² und R³ gleich oder verschieden sind und für (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff steht,

15 R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R¹⁰ für Wasserstoff steht,

X für O oder S

20 und

Y für eine Bindung steht

oder

X für eine Bindung

und

25 Y für O oder S steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

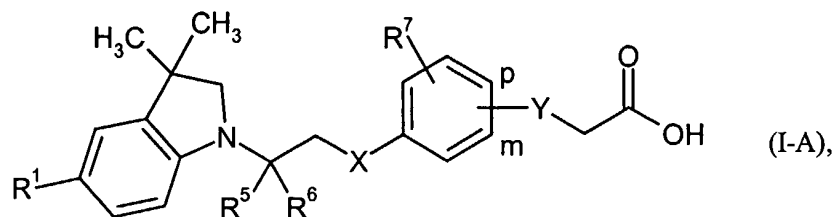
- R¹ für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Dimethylamino oder Diethylamino substituiert sein kann,
- R² und R³ jeweils für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclopentan- oder Cyclohexan-Ring bilden,
- R⁴ für Wasserstoff steht,
- R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- R⁷ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor steht,
- R⁸ und R⁹ jeweils für Wasserstoff stehen,
- R¹⁰ für Wasserstoff steht,
- X für O
- und
- Y für eine Bindung steht
- oder
- X für eine Bindung
- und
- Y für O steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Reste-Definitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

R¹ für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

- 5 R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor steht,

X für O

und

- 10 Y für eine Bindung steht

oder

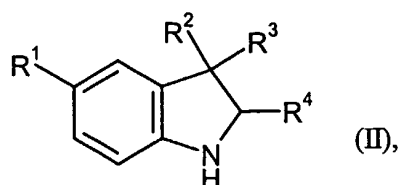
X für eine Bindung

und

Y für O steht,

- 15 und die über Y verknüpfte Gruppe sich in der in Formel (I-A) gekennzeichneten para- oder meta-Position des Phenylrings relativ zum Substituenten X befindet.

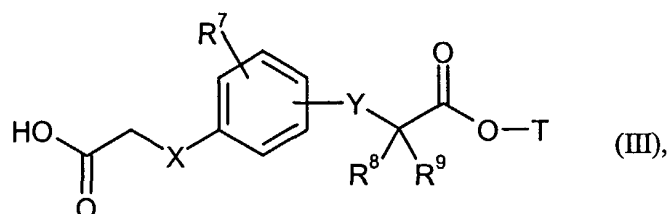
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entweder

[A] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase mit einer Verbindung der Formel (III)

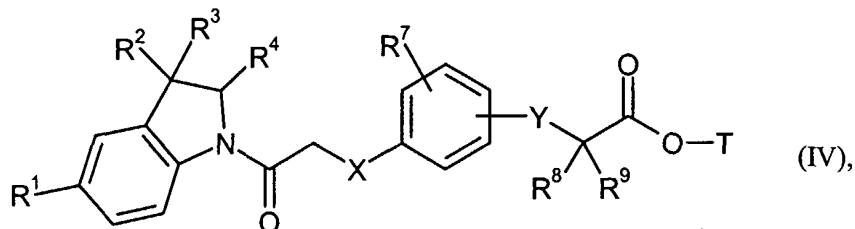


in welcher

X, Y, R^7, R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

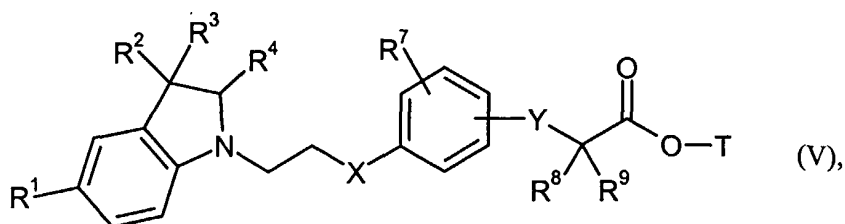
T für Benzyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher $R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, X, Y$ und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

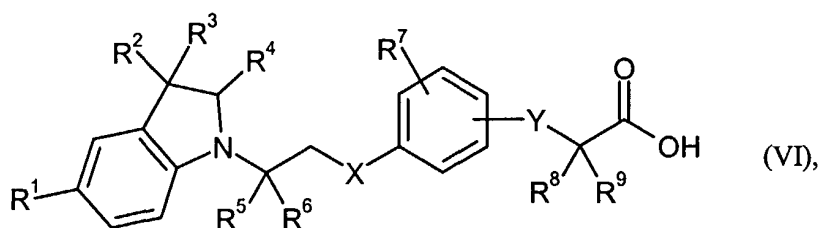
kuppelt, diese für den Fall, dass R⁵ und R⁶ in Formel (I) bzw. (I-A) für Wasserstoff stehen, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels weiter in Verbindungen der Formel (V)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , X, Y und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (IV) bzw. (V) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (VI)

5

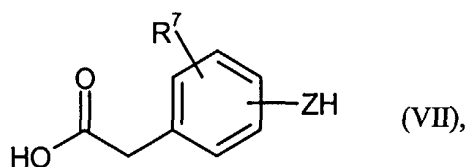


in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 oder auch

[B] im Falle, dass in Formel (I) bzw. (I-A) X für eine Bindung und Y für O, S oder $N-R^{11}$ steht, zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase mit einer Verbindung der Formel (VII)

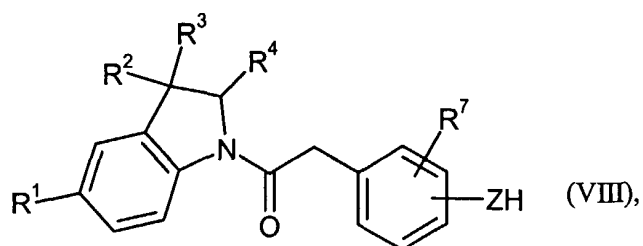


15 in welcher

R^7 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

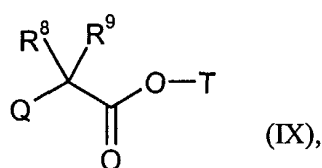
Z für O, S oder $N-R^{11}$ steht, worin R^{11} die oben angegebenen Bedeutungen hat,

zu Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

kuppelt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)

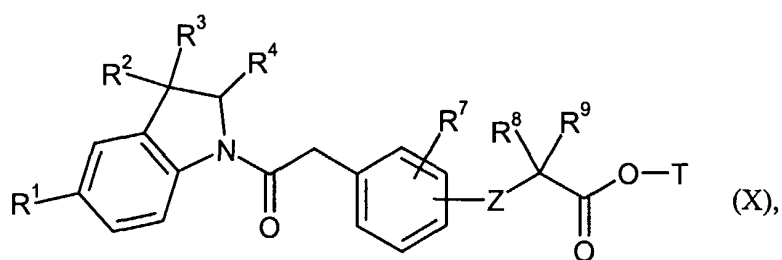


5

in welcher R^8 , R^9 und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Q für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

zu Verbindungen der Formel (X)

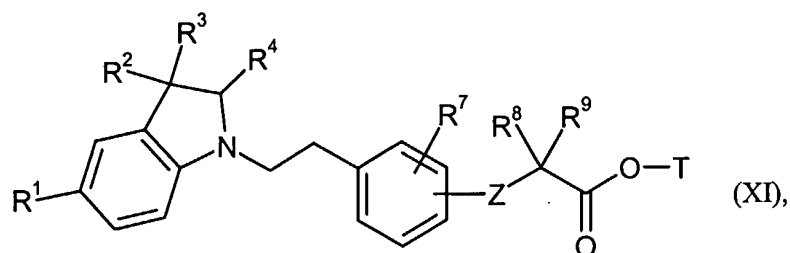


10

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , T und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

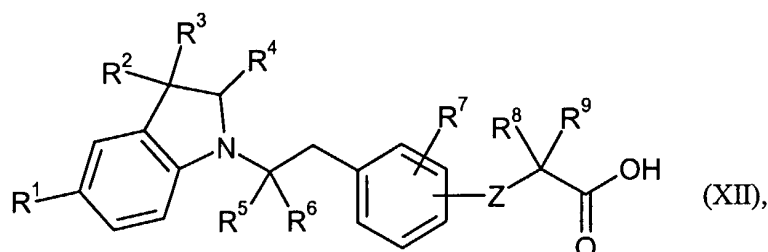
umsetzt, diese für den Fall, dass R^5 und R^6 in Formel (I) bzw. (I-A) für Wasserstoff stehen, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels weiter in Verbindungen der Formel (XI)

15



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , T und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (X) bzw. (XI) dann mit Säuren oder Basen oder
 5 im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (XII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 überführt,

gegebenenfalls die Carbonsäuren der Formel (VI) bzw. (XII) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) modifiziert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (VI), (XII), (I) bzw. (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen
 15 und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) bzw. (II) + (VII) $\rightarrow$ (VIII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie E-
 20 thylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische

der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Dimethylformamid.

Als Kondensationsmittel für die Amidbildung im Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) bzw. (II) + (VII) → (VIII) eignen sich beispielsweise Carbodiimide, z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie N,N'-Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchlorformiat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird EDC verwendet.

Der Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) bzw. (II) + (VII) → (VIII) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Reduktionsmittel für den Verfahrensschritt (IV) → (V) bzw. (X) → (XI) eignen sich beispielsweise Borhydride wie Boran oder Diboran, einschließlich der Komplexe beispielsweise mit Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfid, oder auch Diphenylsilan in Gegenwart von Carbonyltris(triphenylphosphin)rhodium(I)hydrid als Katalysator [siehe R. Kuwano, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1017-1020].

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) → (V) bzw. (X) → (XI) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +80°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VIII) + (IX) → (X) sind beispielsweise Ether wie
- 5 Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Aceton.
- 10 Als Basen für den Verfahrensschritt (VIII) + (IX) → (X) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat oder
- 15 Natriumhydrid.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII) eingesetzt.

- Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +80°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem
- 20 Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) / (V) → (VI) bzw. (X) / (XI) → (XII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder
- 25 tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind bei einer basischen Esterhydrolyse Alkohole
- 30 wie Methanol oder Ethanol und deren Gemische mit Tetrahydrofuran und bei einer sauren Ester-spaltung Dichlormethan.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) / (V) $\rightarrow$ (VI) bzw. (X) / (XI) $\rightarrow$ (XII) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

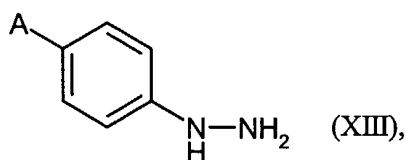
- 5 Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), (V), (X) bzw. (XI) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (IV) / (V) $\rightarrow$ (VI) bzw. (X) / (XI) $\rightarrow$ (XII) eignen sich die üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

10

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

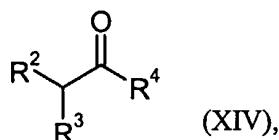
- 15 Die Verbindungen der Formel (II) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (XIII)



in welcher

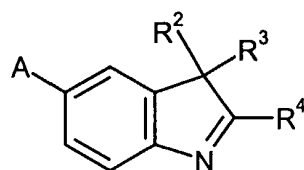
A für Chlor oder Brom steht,

- 20 in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit einer Verbindung der Formel (XIV)

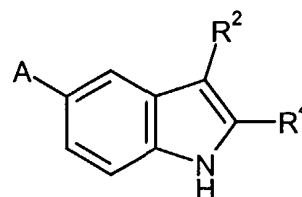


in welcher R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

im Fall, dass R^2 und R^3 in (XIV) beide ungleich Wasserstoff sind, zu Verbindungen der Formel (XV) bzw. im Fall, dass R^3 in (XIV) für Wasserstoff steht, zu Verbindungen der Formel (XVI)



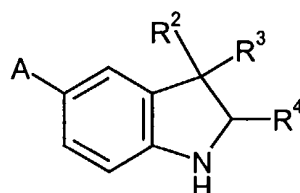
(XV)



(XVI)

in welchen A und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

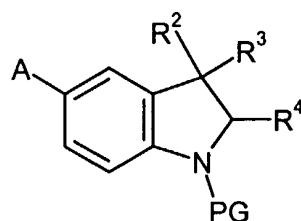
- 5 umgesetzt, die Verbindungen der Formel (XV) bzw. (XVI) dann mit Hilfe eines Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydrids, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, oder durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Raney-Nickel, zu Verbindungen der Formel (XVII)



(XVII),

- 10 in welcher A, R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

reduziert [für die Verfahrensschritte (XIII) + (XIV) $\rightarrow$ (XV) $\rightarrow$ (XVII) vgl. z.B. P.E. Maligres, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10983-10992], die Verbindungen der Formel (XVII) dann nach literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel (XVIII)



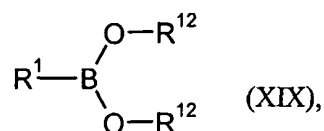
(XVIII),

15

in welcher A, R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe, vorzugsweise für 4-Nitrophenylsulfonyl steht,

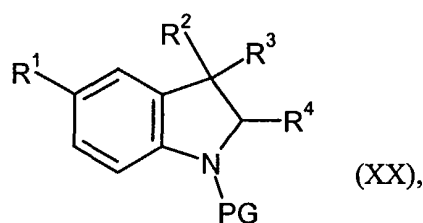
überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (XIX)



in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

R^{12} für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH_2CH_2 - oder $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ -Brücke bilden,

- 5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der Formel (XX)



in welcher PG, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt [vgl. z.B. W. Hahnfeld, M. Jung, *Pharmazie* **1994**, 49, 18-20; *idem*, *Liebigs Ann. Chem.*
 10 **1994**, 59-64] und abschließend nach literaturüblichen Methoden die Schutzgruppe PG zu Verbindungen der Formel (II) wieder entfernt.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XIII) + (XIV) $\rightarrow$ (XV) bzw. (XVI) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol,
 15 n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Es ist auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt ohne Lösungsmittel zum Produkt (XVI) durchgeführt, im Fall,
 20 dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind, wird die Reaktion bevorzugt in einem Gemisch aus Toluol und Acetonitril zum Produkt (XV) durchgeführt.

- Als Säuren für den Verfahrensschritt (XIII) + (XIV) $\rightarrow$ (XV) bzw. (XVI) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder
 25 Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, oder Trifluoressigsäure, oder

Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Alternativ eignen sich auch die üblichen Lewissäuren wie beispielsweise Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid. Die Säure wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XIII), eingesetzt. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt mit 1 bis 2 Mol Zinkchlorid zum Produkt (XVI), und im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind, bevorzugt mit 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure zum Produkt (XV) durchgeführt.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+250^{\circ}\text{C}$. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von $+130^{\circ}\text{C}$ bis $+200^{\circ}\text{C}$ zum Produkt (XVI) durchgeführt, im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ zum Produkt (XV) durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Für den Verfahrensschritt (XV) bzw. (XVI) $\rightarrow$ (XVII) geeignete Reduktionsmittel sind Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydride, wie beispielsweise Boran, Diboran, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Triethylsilan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Lewissäure wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid, oder die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel. Bevorzugt ist bei Verbindungen der Formel (XVI) die Reduktion unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid; bei Verbindungen der Formel (XV) wird vorzugsweise Natriumborhydrid verwendet.

Geeignete Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XV) bzw. (XVI) $\rightarrow$ (XVII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist für die Reduktion der Verbindungen der Formel (XVI) die Verwendung von Essigsäure, die als Säurezusatz zum Reduktionsmittel im großen Überschuss gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Für die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) wird vorzugsweise ein Gemisch aus Methanol und Toluol/Acetonitril [aus der Umsetzung (XIII) $\rightarrow$ (XV), unter Zusatz von 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure] im Verhältnis 1:1 bis 1:10 verwendet.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von -10°C bis +50°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XVIII) + (XIX) → (XX) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es
10 möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

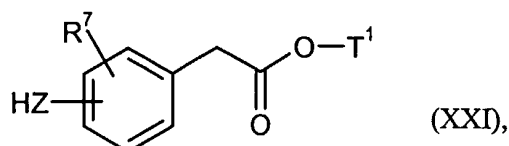
- Als Basen für den Verfahrensschritt (XVIII) + (XIX) → (XX) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium-
15 oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XVIII) eingesetzt.

- 20 Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (XVIII) + (XIX) → (XX) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden, wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II)chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) und
25 einem geeigneten Phosphinliganden erzeugt werden können.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +120°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

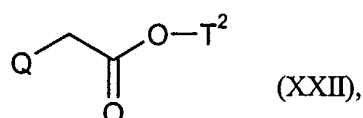
- Die Verbindungen der Formel (III) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (XXI)
30



in welcher R^7 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T^1 für Benzyl oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (XXII)

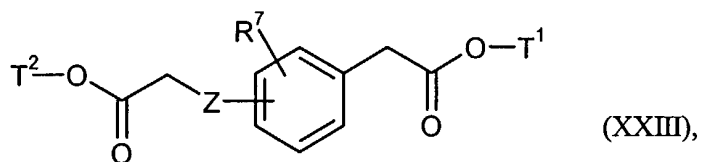


5

in welcher Q die oben angegebenen Bedeutungen hat und

T^2 für Benzyl oder (C_1-C_6) -Alkyl steht, jedoch in seiner spezifischen Bedeutung von T^1 verschieden ist,

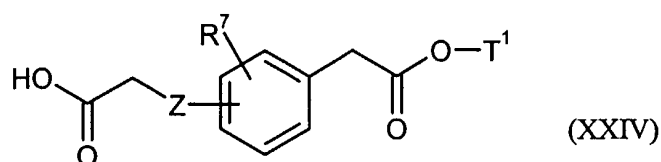
zu Verbindungen der Formel (XXIII)



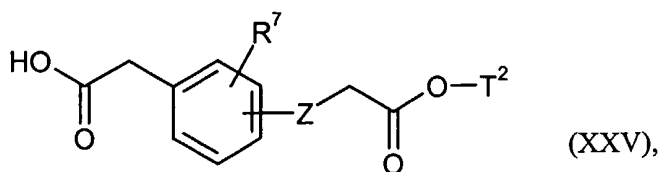
10

in welcher R^7 , Z, T^1 und T^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und diese dann unter kontrollierten, chemoselektiven Reaktionsbedingungen mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T^1 bzw. T^2 für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch wahlweise in die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (XXIV) bzw. (XXV)



15



in welchen R^7 , Z und T^1 bzw. T^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, überführt.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XXI) + (XXII) $\rightarrow$ (XXIII) sind beispielsweise
- 5 Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, 2-Butanon, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Aceton.
- 10 Als Basen für den Verfahrensschritt (XXI) + (XXII) $\rightarrow$ (XXIII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat
- 15 oder Natriumhydrid.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XXI) eingesetzt.

- Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem
- 20 Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XXIII) $\rightarrow$ (XXIV) bzw. (XXV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol,
- 25 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind bei einer basischen Esterhydrolyse Alkohole wie Me-

thanol oder Ethanol und deren Gemische mit Tetrahydrofuran und bei einer sauren Esterspaltung Dichlormethan.

Als Basen für den Verfahrensschritt (XXIII) → (XXIV) bzw. (XXV) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-,
5 Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

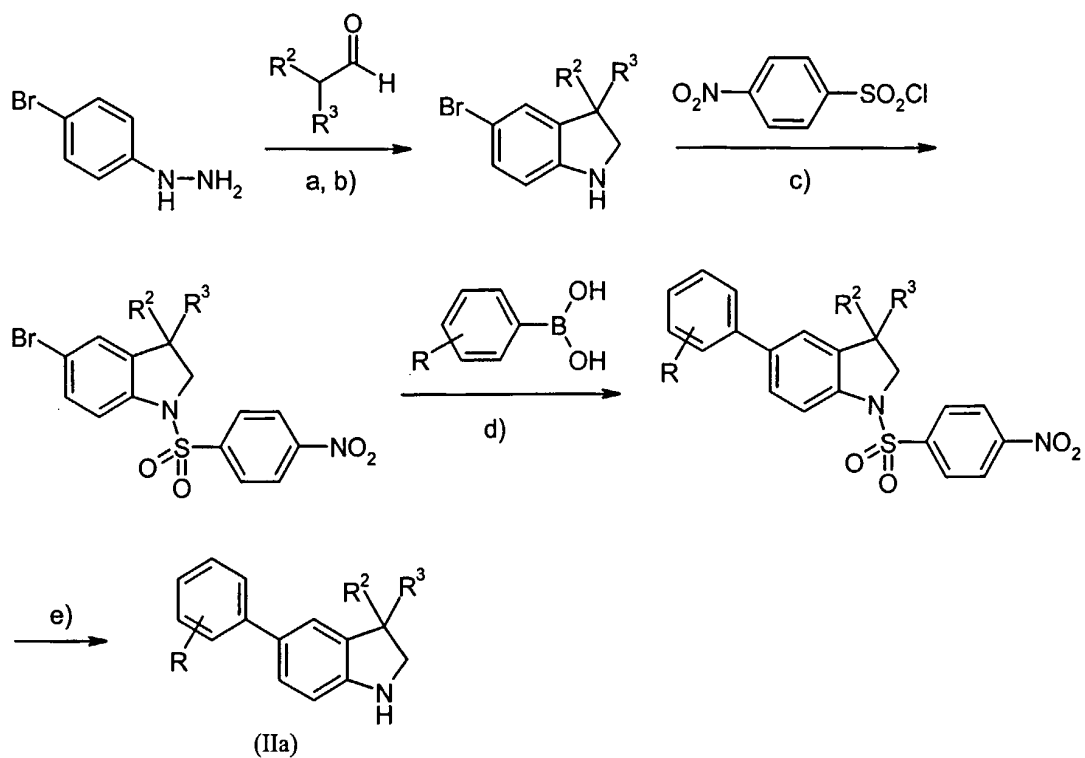
Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (XXIII) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (XXIII) → (XXIV) bzw. (XXV) eignen sich die üblichen
10 anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

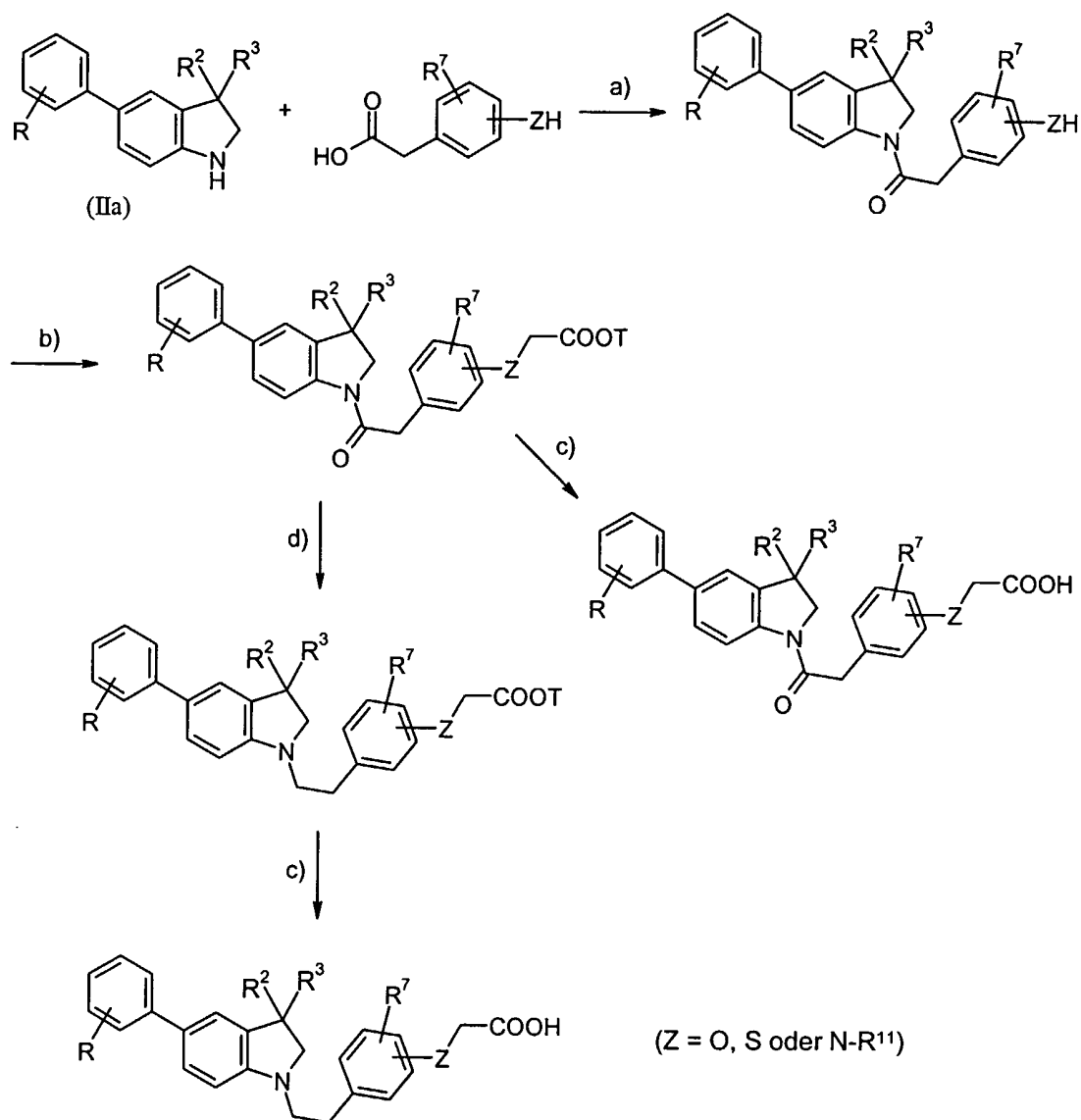
Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +30°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem
15 Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formeln (VII), (IX), (XIII), (XIV), (XIX), (XXI) und (XXII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

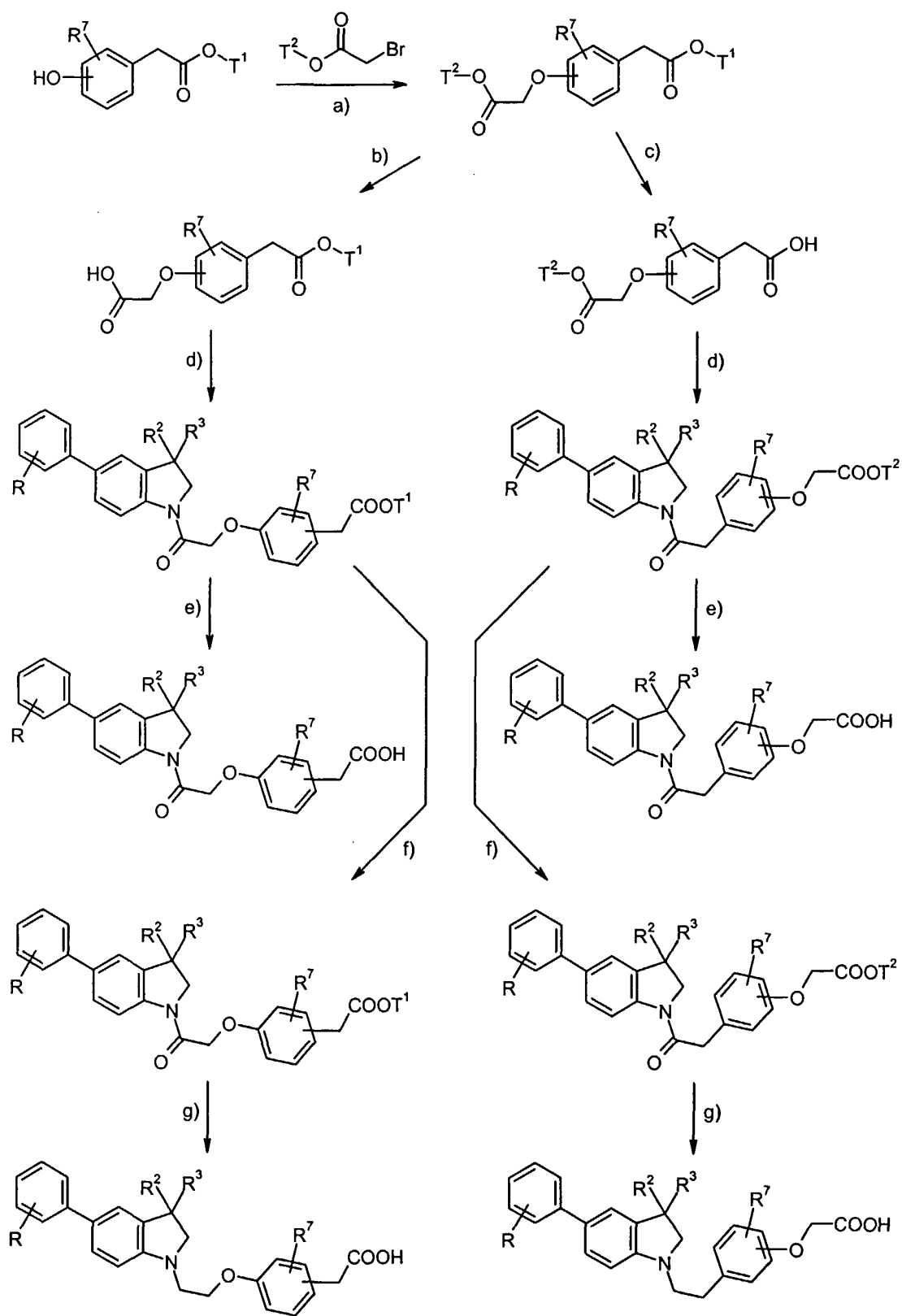
20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Reaktionsschemata 1 bis 3 veranschaulicht werden:

Schema 1

a) Trifluoressigsäure, 35-40°C; b) NaBH_4 , Methanol, -10°C; c) Et_3N , cat. DMAP, Dichlormethan, RT; d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalysator, K_2CO_3 , Toluol, 110°C; e) NaOH , Thioessigsäure, DMF, 45°C.

Schema 2

a) EDC, 1,2-Dichlorethan, RT; b) K₂CO₃, Br-CH₂-COOT, DMF, 50°C; c) NaOH, EtOH (T = Me oder Et) oder TFA, CH₂Cl₂ (T = ^tBu), RT; d) Rh(PPh₃)₃(CO)H, Ph₂SiH₂, THF, RT.

Schema 3

a) K_2CO_3 , DMF, $50^\circ C$; b) NaOH, EtOH ($T^2 = Me$ oder Et, $T^1 = 'Bu$) oder TFA, CH_2Cl_2 ($T^2 = 'Bu$, $T^1 = Me$ oder Et), RT; c) NaOH, EtOH ($T^1 = Me$ oder Et, $T^2 = 'Bu$) oder TFA, CH_2Cl_2 ($T^1 = 'Bu$,

T² = Me oder Et), RT; d) Verbindung der Formel (IIa) [Schema 1], EDC, 1,2-Dichlorethan, RT; e) NaOH, EtOH (T¹ bzw. T² = Me oder Et) oder TFA, CH₂Cl₂ (T¹ bzw. T² = ^tBu), RT; f) Rh(PPh₃)₃(CO)H, Ph₂SiH₂, THF, RT; g) NaOH, EtOH (T¹ bzw. T² = Me oder Et) oder TFA, CH₂Cl₂ (T¹ bzw. T² = ^tBu), RT.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A)
- 10 zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolämie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.
- 15 Die neuen Wirkstoffe können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregations-
- 20 hemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anoretika, Lipase-Inhibitoren und PPAR- α - und/oder PPAR- γ -Agonisten verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

- 25 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, äußerlich wie z.B. transdermal, oder lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation, beispielsweise als subkutanes Depot, zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

30

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0.1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0.5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0.5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0.001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

^t Bu	tert.-Butyl
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektrum

HPLC- und LC/MS-Methoden:**Methode 1:**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 125 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: PIC B7-Heptansulfonsäure (Fa. Waters, Art.-Nr. WAT084282), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 1 min 2% B → 9 min 90% B → 13 min 90% B; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5:

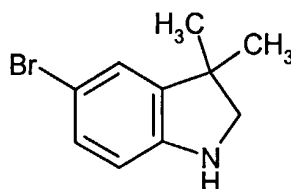
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%-ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A $\rightarrow$ 0.2 min 100% A $\rightarrow$ 2.9 min 30% A $\rightarrow$ 3.1 min 10% A $\rightarrow$ 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

5-Brom-3,3-dimethylindolin



10

Ein Gemisch von 45 ml Toluol/Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült und dann mit 3.00 g (16.0 mmol) 4-Bromphenylhydrazin versetzt. Anschließend fügt man langsam 3.71 ml (48.1 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei darauf geachtet wird, daß dabei eine Temperatur von 35°C nicht überschritten wird. Anschließend hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung von 1.05 g (14.6 mmol) iso-Butyraldehyd in 4 ml Toluol/Acetonitril (49:1) zu. Man rührt 4 h bei 35°C und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, mit 4.0 ml Methanol versetzt und innerhalb von 30 min 819 mg (21.7 mmol) festes Natriumborhydrid in Portionen zugegeben. Dabei darf die Temperatur -2°C nicht überschreiten. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 Gew.-%-igen Lösung von Ammoniak in Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit je 1.5 ml Acetonitril und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer 15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird durch 100 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und über 100 g Kieselgel chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclohexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclohexan/Diethylether (20:1) das gewünschte Produkt eluiert.

20

25

Ausbeute: 1.78 g (54% d. Th.)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0.47

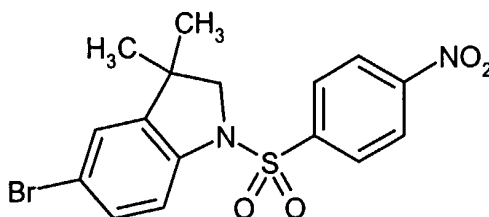
UV [nm] = 200, 268, 276

MS (ESIpos): $m/z = 226 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.20$ (s, 6H), 3.18 (d, 2H), 5.66 (br. s, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H).

5 Beispiel 2A

5-Brom-3,3-dimethyl-1-(4-nitrobenzol)sulfonylindolin



- Zu einer Lösung von 17.00 g (75.18 mmol) 5-Brom-3,3-dimethylindolin, 0.46 g (3.76 mmol) DMAP und 21 ml (15.22 g, 150.4 mmol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan wird bei 5-10°C
- 10 eine Lösung von 17.50 g (78.94 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 150 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 N wässriger Salzsäure versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über
- 15 Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 31 g (98% d. Th.) des gewünschten Produktes.

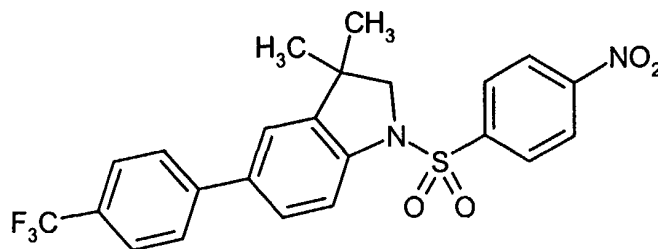
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.1$ min.

MS (DCI): $m/z = 428 [M+NH_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.32 (d, 2H).

20 Beispiel 3A

3,3-Dimethyl-1-(4-nitrobenzol)sulfonyl-5-(4-trifluormethyl)phenylindolin



Durch eine Suspension von 31.00 g (75.38 mmol) 5-Brom-3,3-dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)sulfonylindolin, 21.47 g (113.06 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure und 15.63 g (113.06 mmol) Kaliumcarbonat in 500 ml Toluol wird 15 Minuten lang ein Argonstrom geleitet. Anschließend werden 1.72 g (1.51 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch über ca. 1000 ml Kieselgel 60 filtriert und die Säule dann mit ca. 1.5 l Cyclohexan und mit 2 l Dichlormethan nachgewaschen. Durch Entfernen des Lösungsmittels der Dichlormethanfraktion im Vakuum erhält man 30 g (84% d. Th.) des gewünschten Produktes.

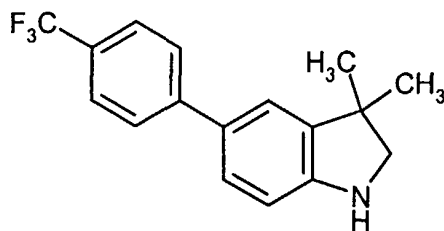
10 HPLC (Methode 2): $R_t = 5.71$ min.

MS (DCI): $m/z = 494$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.21$ (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.32 (d, 2H).

Beispiel 4A

15 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenylindolin



Zu einem Gemisch von 68 g (142.7 mmol) 3,3-Dimethyl-1-(4-nitrobenzyl)sulfonyl-5-(4-trifluormethyl)phenylindolin und 25.1 g (627.9 mmol) Natriumhydroxid in 300 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Rühren bei Raumtemperatur zügig 27.2 ml (28.9 g, 314.0 mmol) Thioessigsäure zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei 45°C gerührt, nach Abkühlung mit 1 l Ethylacetat versetzt und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt an 1 kg

Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 7:1). Das Eluat wird eingengt und der erhaltene Rückstand wird kristallisiert. Man erhält 27.1 g (61% d. Th.) des gewünschten Produktes.

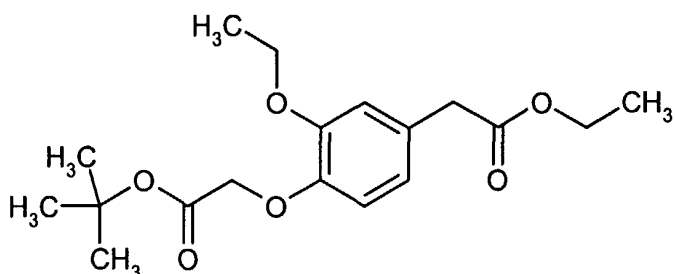
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.46$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 292$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.62 (s, 4H).

Beispiel 5A

Ethyl [4-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]acetat



- 10 Zu einer Lösung von 5.0 g (22.3 mmol) Ethyl (3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)acetat in 75 ml DMF werden 3.39 g (24.526 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das Gemisch anschließend 1 h bei 50°C gerührt. Danach werden 3.62 ml (24.53 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird mit 150 ml Essigsäureethylester
- 15 aufgenommen und dreimal mit je 75 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 7.5 g (99.4% d. Th.) des gewünschten Produktes.

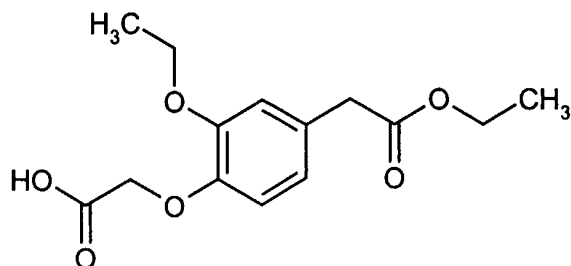
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.96$ min.

MS (DCI): $m/z = 356$ $[M+NH_4]^+$

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.5 (s, 2H), 4.12 (tt, 4H), 4.55 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.85 (s, 1H).

Beispiel 6A

[2-Ethoxy-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]essigsäure



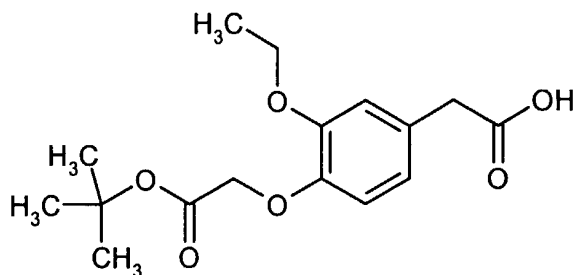
- Zu einer Lösung von 3.38 g (10.0 mmol) Ethyl [4-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]acetat in 25 ml Dichlormethan werden bei RT 7.7 ml (100.0 mmol) Trifluoressigsäure zugegeben und anschließend bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum vom Lösemittel befreit, in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) erhält man 2.54 g (89% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3.89$ min.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 1.48 (t, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.65 (br. s, 1H).

Beispiel 7A

[4-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]essigsäure



- 15 Zu einer Lösung von 3.384 g (10.0 mmol) Ethyl [4-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]acetat in 50 ml Ethanol werden bei RT 11 ml (11.0 mmol) 1 M Natronlauge gegeben. Anschließend wird das Gemisch bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Es wird die äquivalente Menge Salzsäure zugegeben, das Ethanol wird im Vakuum abdestilliert und der wässrige Rückstand wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1). Man erhält 451 mg (96% d. Th.) des gewünschten Produktes.

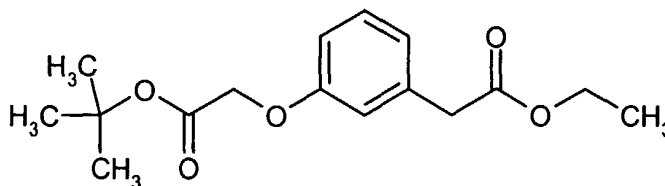
HPLC (Methode 4): $R_t = 3.06$ min.

MS (DCI): $m/z = 328 [M+NH_4]^+$

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.4$ (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 3.55 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.85 (s, 1H).

Beispiel 8A

5 Ethyl [3-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)phenyl]acetat



- 10 Zu einer Lösung von 3.604 g (20.0 mmol) Ethyl (3-hydroxyphenyl)acetat in 25 ml DMF werden 3.040 g (22.0 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und das Gemisch 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend werden 3.248 ml (22.0 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 50°C weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhält 5.6 g (95% d. Th.) des gewünschten Produktes.

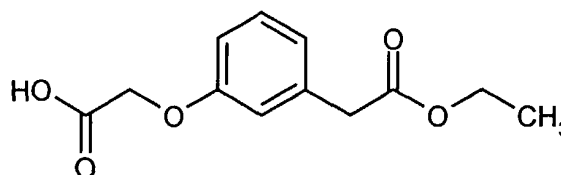
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.75$ min.

15 MS (DCI): $m/z = 312 [M+NH_4]^+$

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.25 (m, 1H).

Beispiel 9A

[3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]essigsäure



20

2.7 g (9.173 mmol) Ethyl [3-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)phenyl]acetat werden in 25 ml Dichlormethan gelöst, bei RT mit 7.07 ml (91.73 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und bis zur vollständi-

gen Umsetzung bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, das Rohprodukt in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum von Lösemittel befreit. Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) ergibt 2 g (91% d. Th.) des gewünschten Produktes.

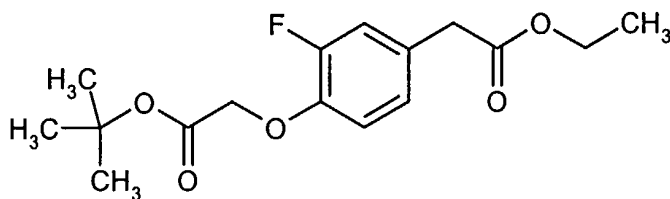
HPLC (Methode 3): $R_t = 3.89$ min.

MS (DCI): $m/z = 256$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.25 (t, 2H).

10 Beispiel 10A

Ethyl [4-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-3-fluorphenyl]acetat



Zu einer Lösung von 1.1 g (5.55 mmol) Ethyl (3-fluor-4-hydroxyphenyl)acetat in 10 ml DMF werden bei RT 844 mg (6.11 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und die Suspension wird 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend werden 0.90 ml (6.11 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 50°C weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhält 1.7 g (98% d. Th.) des gewünschten Produktes.

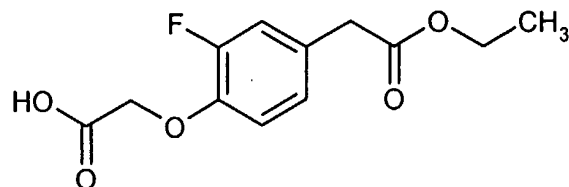
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.93$ min.

MS (DCI): $m/z = 330$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.5 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.95 (m, 3H).

Beispiel 11A

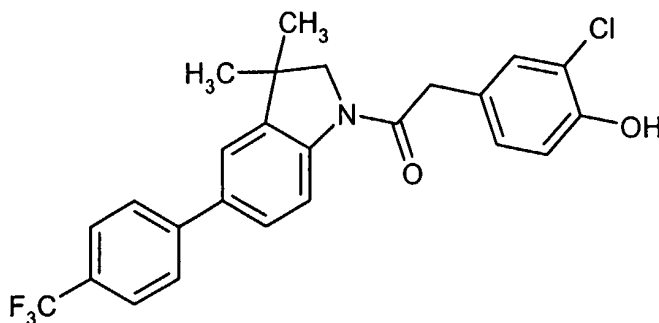
[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-2-fluorphenoxy]essigsäure



Zu einer Lösung von 800 mg (0.215 mmol) Ethyl [4-(2-tert.-butoxy-2-oxoethoxy)-3-fluorphenyl]acetat in 5 ml Dichlormethan werden 1.97 ml (2.15 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Man erhält 590 mg (89% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.17$ min.MS (DCI): $m/z = 501$ $[M+NH_4]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.35$ (s, 6H), 2.0 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (dd, 4H), 8.15 (d, 1H), 13.0 (br. s, 1H).
15 **Beispiel 12A**

2-Chlor-4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)phenol



Zu einer Lösung von 218.5 mg (0.75 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenylindolin und 209.9 mg (1.13 mmol) 3-Chlor-4-hydroxyphenylessigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 287.6 mg (1.5 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegeben

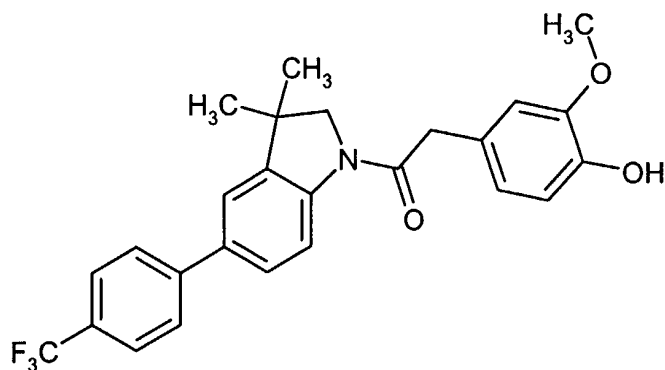
und anschließend das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zunächst über Kieselgel filtriert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1). Die Produktfraktion wird eingengt und dann mittels präparativer HPLC feingereinigt (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser, Gradient 30:70 → 90:10). Man erhält 195 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 5): $R_t = 3.39$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.4$ (s, 6H), 2.05 (s, 2H), 3.62 (br. s, 2H), 3.85 (br. s, 2H), 5.5 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.3 (d, 1H).

Beispiel 13A

10 4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-2-methoxyphenol



Zu einer Lösung von 218.5 mg (0.75 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenylindolin und 204.9 mg (1.3 mmol) 4-Hydroxy-3-methoxyphenylelessigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 287.6 mg (1.5 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegeben und anschließend das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1). Man erhält 280 mg (82% d. Th.) des gewünschten Produktes.

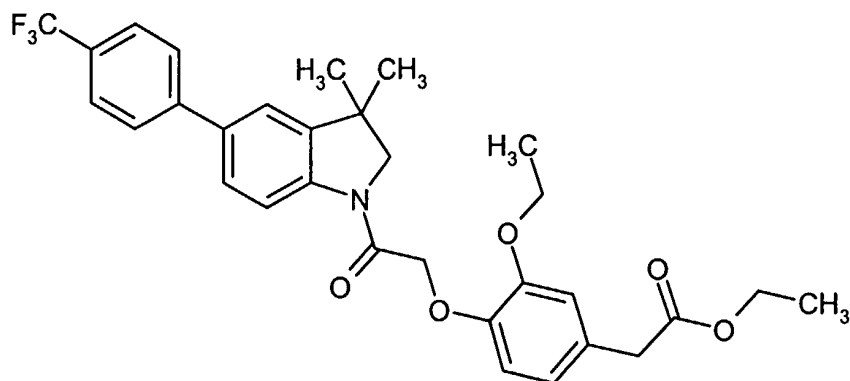
HPLC (Methode 2): $R_t = 5.28$ min.

20 MS (DCI): $m/z = 473$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 5.55 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.3 (d, 1H).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

Ethyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]acetat



5

Zu einer Lösung von 100 mg (0.343 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenyl-indolin und 145.4 mg (0.515 mmol) [2-Ethoxy-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]essigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 131.6 mg (0.687 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid gegeben und anschließend das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 161 mg (84% d. Th.) des gewünschten Produktes.

10

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.68$ min.

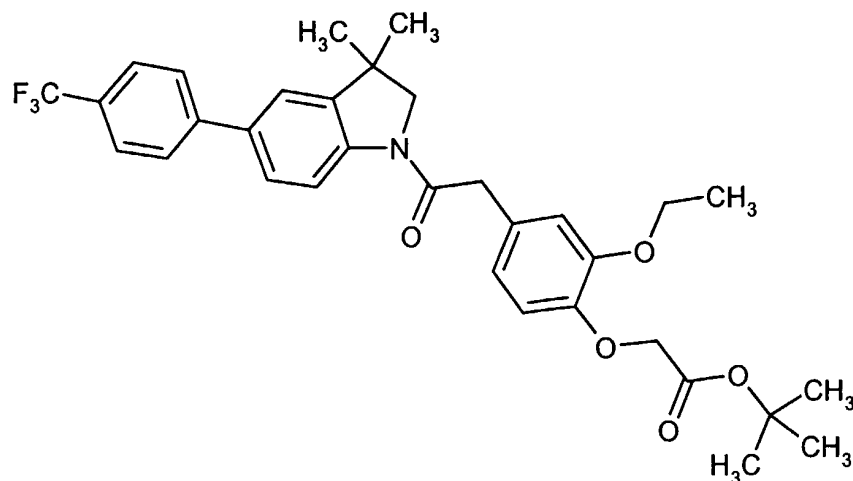
MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 12H), 3.5 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 4.8 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.28 (br. d, 1H).

15

Beispiel 2

tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-2-ethoxyphenoxy]acetat



Zu einer Lösung von 150 mg (0.515 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenyl-indolin und 239.7 mg (0.772 mmol) [4-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]essigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 159.9 mg (1.03 mmol) N^t-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegeben und anschließend das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1). Man erhält 279 mg (93% d. Th.) des gewünschten Produktes.

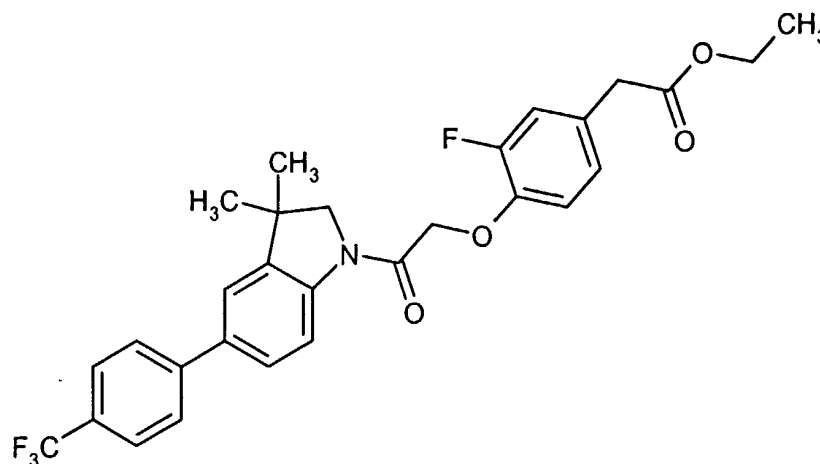
HPLC (Methode 6): $R_t = 4.82$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 584$ $[M+H]^+$

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.35$ (s, 6H), 1.4 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.72 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.32 (d, 1H).

Beispiel 3

Ethyl [4-(2-({3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-3-fluorophenyl]acetat



Zu einer Lösung von 100 mg (0.343 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenyl-indolin und 131.9 mg (0.515 mmol) [4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-2-fluorphenoxy]essigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 131.6 mg (0.687 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid-Hydrochlorid gegeben und anschließend das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Es wird direkt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 166 mg (91% d. Th.) des gewünschten Produktes.

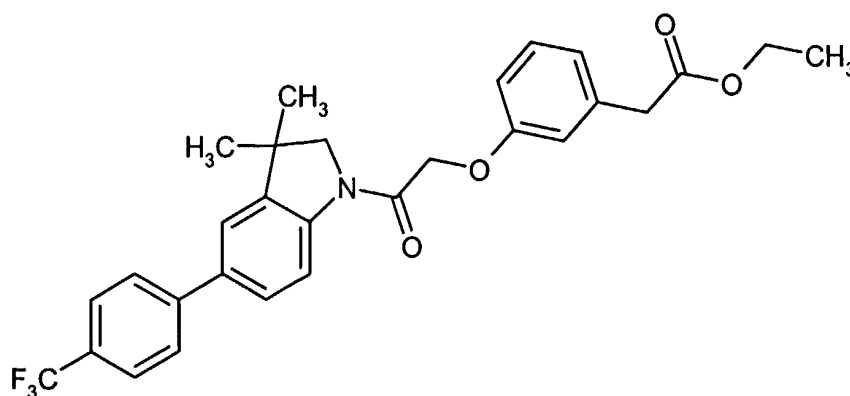
HPLC (Methode 2): $R_t = 5.64$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 530$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, 3H), 1.42 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.28 (d, 1H).

Beispiel 4

Ethyl [3-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-phenyl]acetat



Zu einer Lösung von 100 mg (0.343 mmol) 3,3-Dimethyl-5-(4-trifluormethyl)phenyl-indolin und 122.7 mg (0.515 mmol) [3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)phenoxy]essigsäure in 2 ml 1,2-Dichlorethan werden bei 0°C 131.6 mg (0.687 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegeben und anschließend das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch
5 wird direkt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 171 mg (97% d. Th) des gewünschten Produktes.

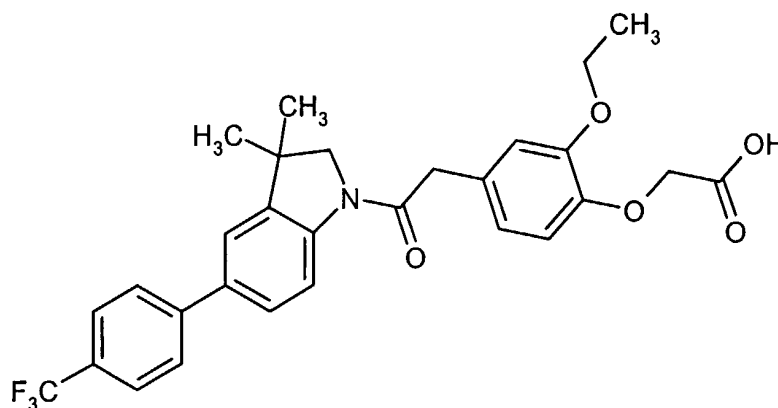
HPLC (Methode 2): $R_t = 5.63$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 512$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (t, 3H), 1.42 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.15 (q, 2H),
10 4.78 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.28 (d, 1H).

Beispiel 5

[4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-2-ethoxyphenoxy]essigsäure



15 Eine Lösung von 117 mg (0.20 mmol) tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-2-ethoxyphenoxy]acetat in 3 ml Dichlormethan wird bei RT mit 0.154 ml (2.005 mmol) Trifluoressigsäure versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1, 1:1). Man erhält 75 mg
20 (70 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

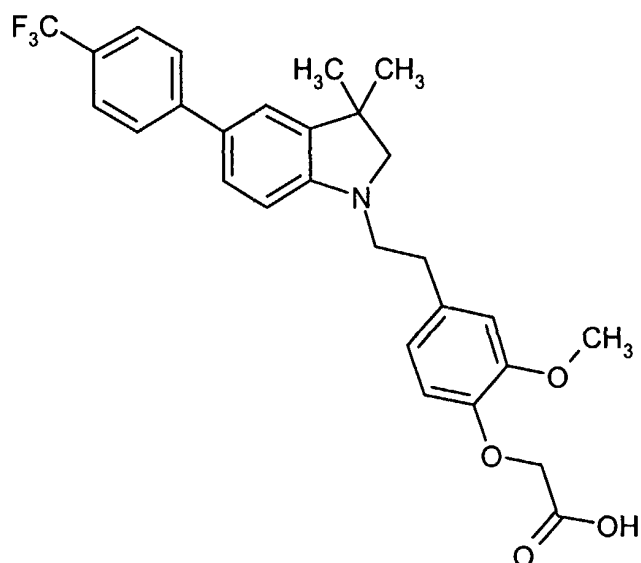
HPLC (Methode 3): $R_t = 5.20$ min.

MS (ESI): $m/z = 528$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.32 (t, 3H), 1.35 (s, 6H), 3.8 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.85 (dd, 4H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (br. s, 1H).

Beispiel 6

- 5 [4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethyl)-2-methoxyphenoxy]essigsäure



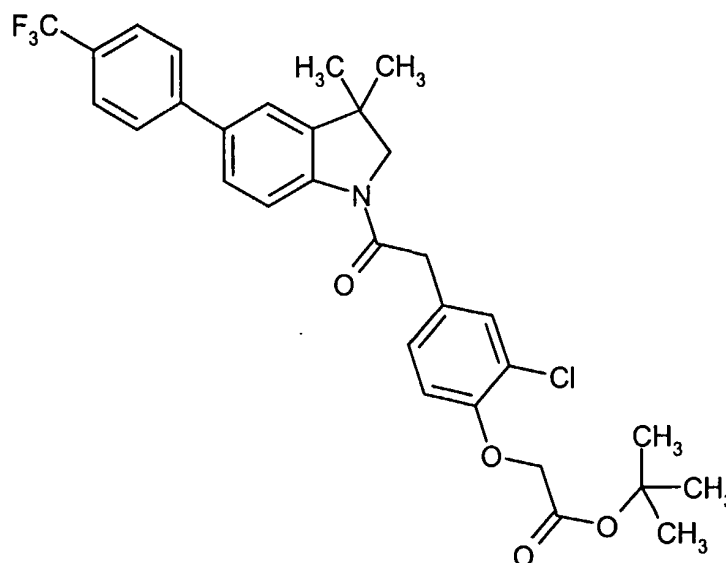
- 10 Zu einer Lösung von 16 mg (0.029 mmol) tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethyl)-2-methoxyphenoxy]acetat in 0.5 ml Dichlormethan werden bei RT 0.022 ml (0.288 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und das Gemisch anschließend bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und das Rohprodukt über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 10:1). Man erhält 13 mg (90% d. Th.) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z = 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 6H), 2.85 (t, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.6 (s, 4H).

Beispiel 7

tert.-Butyl [2-chlor-4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)phenoxy]acetat



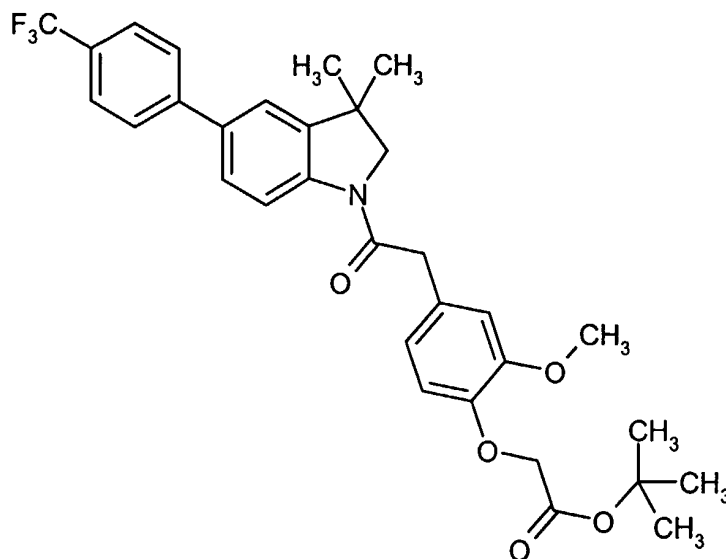
Eine Lösung von 100 mg (0.217 mmol) 2-Chlor-4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-
 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)phenol in 2 ml DMF wird mit 30 mg (0.217 mmol) Kali-
 umcarbonat versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 0.035 ml (0.239 mmol) Brom-
 5 essigsäure-tert.-butylester zugegeben. Das Gemisch wird zunächst 3 h bei RT und dann über Nacht
 bei 50°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, das
 Rohprodukt wird in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 15 ml Wasser
 und einmal mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über
 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 117 mg (93% d. Th.) des ge-
 10 wünschten Produktes.

MS (ESI): $m/z = 575 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 6H), 1.5 (s, 9H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.58 (s, 2H),
 6.82 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.3 (d, 1H).

Beispiel 8

15 tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-
 oxoethyl)-2-methoxyphenoxy]acetat



Eine Lösung von 100 mg (0.22 mmol) 4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)-2-methoxyphenol in 2 ml DMF wird mit 30.343 mg (0.22 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach werden 0.036 ml
 5 (0.242mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Das Gemisch wird zunächst 3 h bei RT, dann über Nacht bei 50°C weitergerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 30 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 15 ml Wasser und einmal mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Reinigung des
 10 Rohproduktes über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) erhält man 111 mg (88% d. Th.) des gewünschten Produktes.

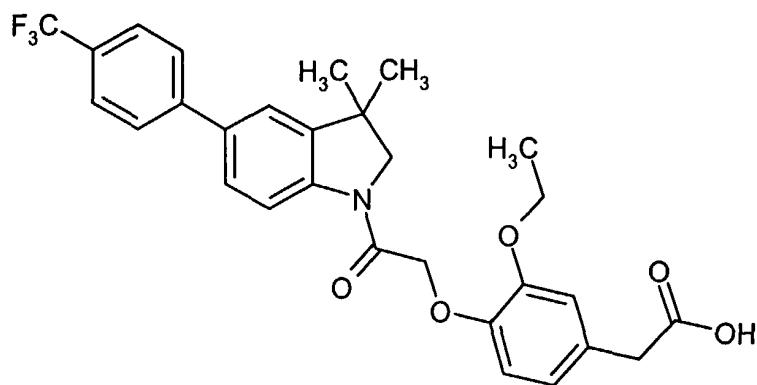
HPLC (Methode 2): $R_t = 5.62$ min.

MS (ESI): $m/z = 514$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.9 (s, 3H),
 15 4.55 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (s, 4H), 8.3 (d, 1H).

Beispiel 9

[4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]essigsäure



- Zu einer Lösung von 130 mg (0.234 mmol) Ethyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-3-ethoxyphenyl]acetat in 5 ml Ethanol werden bei RT 0.257 ml (0.257 mmol) 1 M Natronlauge gegeben und anschließend das Gemisch
- 5 bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Danach werden 0.3 ml 1 N Salzsäure zugegeben und das Ethanol im Vakuum abdestilliert. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Man erhält 117 mg (94 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

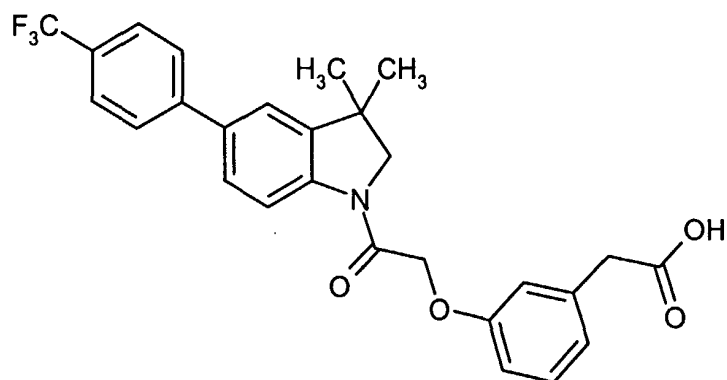
HPLC (Methode 3): $R_t = 5.2$ min.

- 10 MS (ESI): $m/z = 528$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.35$ (t, 3H), 1.4 (s, 6H), 3.5 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.85 (dd, 4H), 8.12 (d, 1H), 12.25 (br. s, 1H).

Beispiel 10

- 15 [3-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-phenyl]essigsäure



Eine Lösung von 87 mg (0.17 mmol) Ethyl [3-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)phenyl]acetat in 5 ml Ethanol wird bei RT mit 0.187 ml (0.187 mmol) 1 M Natronlauge versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Anschließend werden 0.25 ml 1 N Salzsäure zugegeben und das Ethanol im Vakuum abdestilliert. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Man erhält 75 mg (91% d. Th.) des gewünschten Produktes.

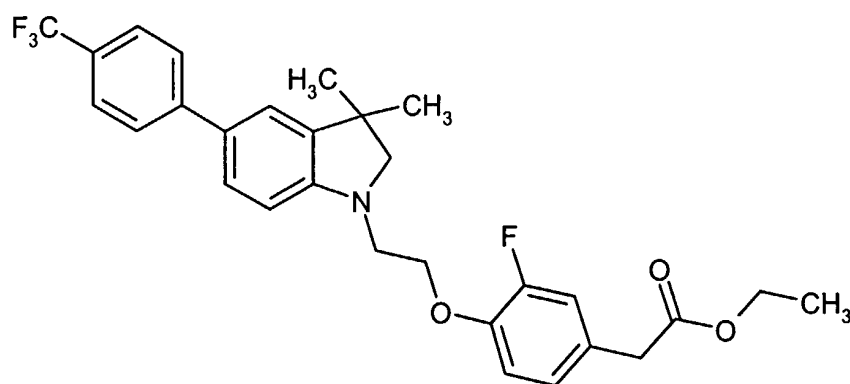
HPLC (Methode 3): $R_t = 5.16$ min.

MS (ESI): $m/z = 484$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.4$ (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (dd, 4H), 8.12 (d, 1H), 12.35 (br. s, 1H).

Beispiel 11

Ethyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)-3-fluorphenyl]acetat

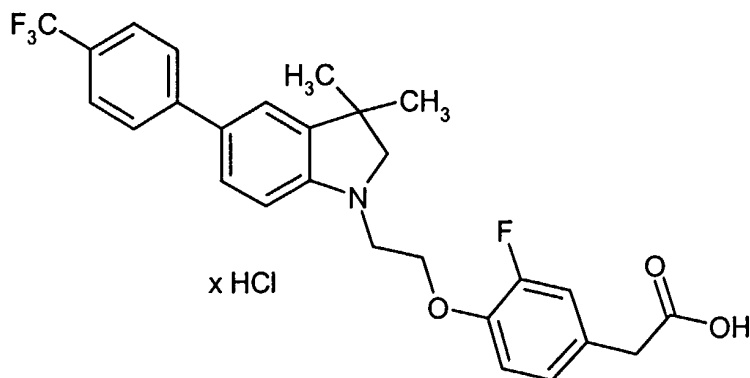


15

Eine Lösung von 69 mg (0.13 mmol) Ethyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-3-fluorphenyl]acetat und 1.2 mg (0.001 mmol) Carbonyl-tris(triphenylphosphin)rhodium(I)hydrid in 1 ml THF wird bei RT mit 0.06 ml (0.326 mmol) Diphenylsilan versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Gemisch wird im Vakuum eingengt und über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Das Produkt wird direkt weiter in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 12

[4-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)-3-fluorphenyl]essigsäure-Hydrochlorid



Eine Lösung von 67 mg (0.13 mmol) Ethyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)-3-fluorophenyl]acetat in 2 ml Ethanol wird mit 1.43 ml (0.143mmol) 0.1 M Natronlauge versetzt und bei RT bis zur vollständigen Umsetzung gerührt.

- 5 Anschließend wird eine äquivalente Menge Salzsäure zugegeben, die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/-Essigsäureethylester 5:1). Die Produktfraktionen werden im Vakuum eingengt, in Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Das Gemisch wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Man erhält 31 mg (45% d. Th.) des gewünschten Produktes.

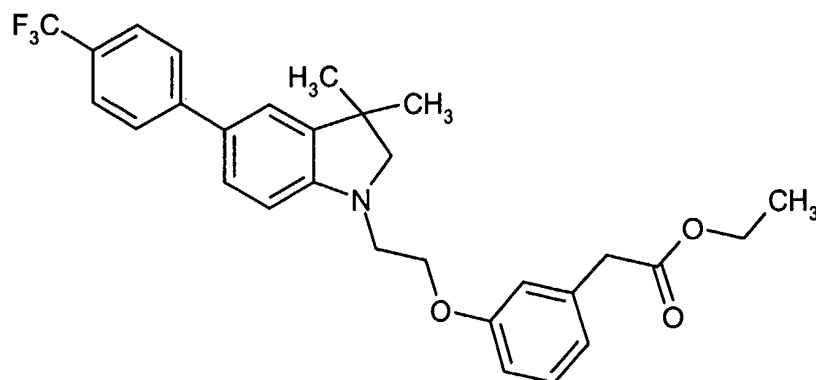
HPLC (Methode 3): $R_t = 5.66$ min.

MS (ESI): $m/z = 488$ $[M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.28$ (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (br. s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.75 (dd, 4H).

Beispiel 13

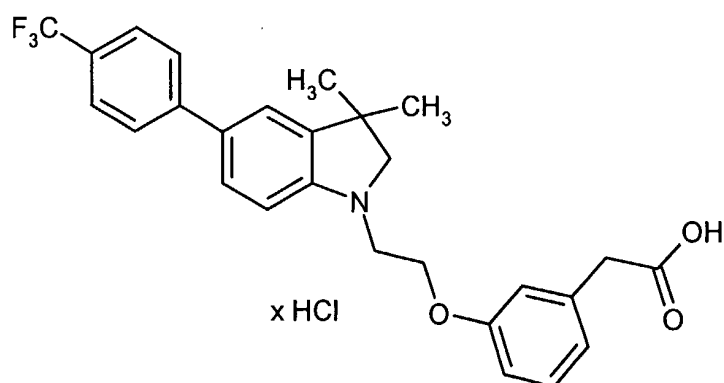
Ethyl [3-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)phenyl]-acetat



Eine Lösung von 75 mg (0.147 mmol) Ethyl [3-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)phenyl]acetat und 1.3 mg (0.001 mmol) Carbonyltris(tri-phenylphosphin)rhodium(I)hydrid in 1 ml THF wird bei RT mit 0.068 ml (0.367 mmol) Diphenyl-
 5 silan versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt und über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Das Produkt wird direkt weiter in der nächsten Stufe eingesetzt.

Beispiel 14

[3-(2-{3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)phenyl]-
 10 essigsäure-Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 73.14 mg (0.147 mmol) Ethyl [3-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethoxy)phenyl]acetat in 2 ml Ethanol werden bei RT 1.62 ml
 15 (0.162 mmol) 0.1 M Natronlauge gegeben und anschließend das Gemisch bis zur vollständigen Umsetzung bei RT gerührt. Dann wird die äquivalente Menge Salzsäure zugegeben, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Cyclo-

hexan/Essigsäureethylester 5:1). Nach Einengen der Produktfraktionen, Aufnehmen in Essigsäureethylester, Zugabe einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und erneutem Einengen bis zur Trockene erhält man 30 mg (40% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 3): $R_t = 5.67$ min.

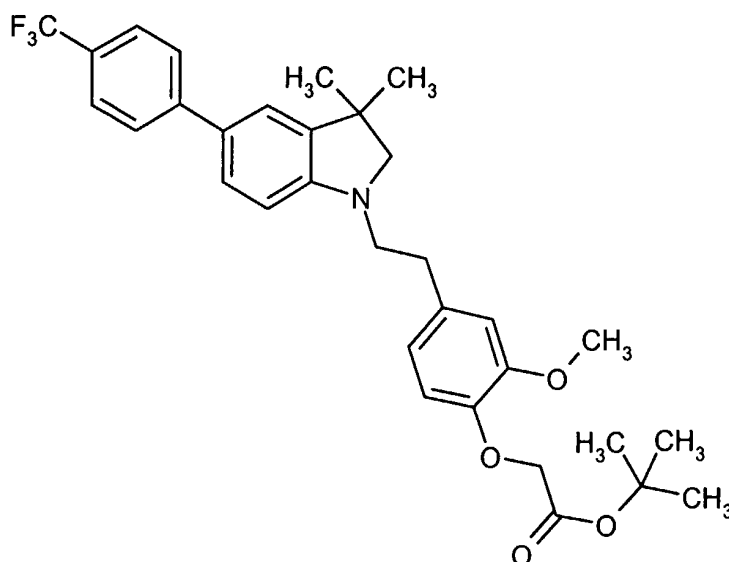
5 MS (ESI): $m/z = 470$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.3$ (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.75 (dd, 4H), 12.3 (br. s, 1H).

Beispiel 15

tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethyl)-2-methoxyphenoxy]acetat

10



Eine Lösung von 75 mg (0.132 mmol) tert.-Butyl [4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethoxy)-2-methoxyphenoxy]acetat und 1.2 mg (0.001 mmol) Carbonyltris(triphenylphosphin)rhodium(I)hydrid in 1 ml THF wird bei RT mit 0.061 ml

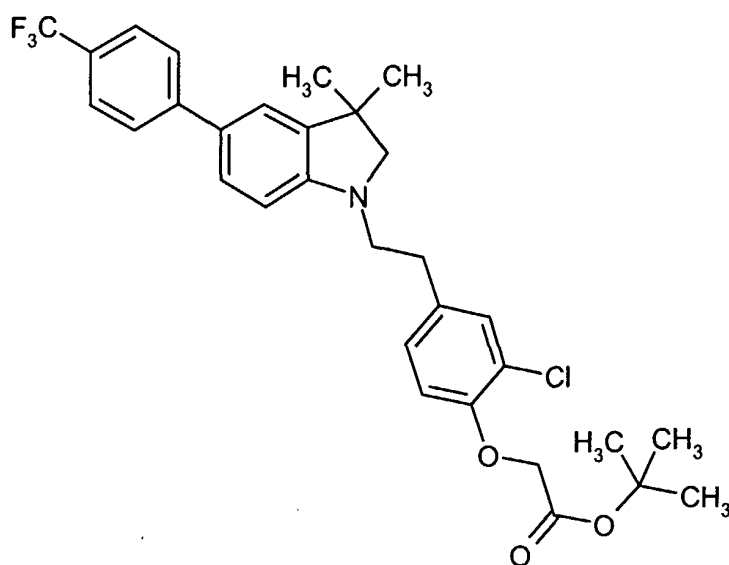
15 (0.329 mmol) Diphenylsilan versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt, über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) vorgereinigt und mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser, Gradient 30:70 → 90:10) feingereinigt. Man erhält 20 mg (27% d. Th.) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): $m/z = 555$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 2.88 (t, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (s, 4H).

Beispiel 16

- 5 tert.-Butyl [2-chlor-4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}ethyl)phenoxy]acetat



- Eine Lösung von 84 mg (0.146 mmol) tert.-Butyl [2-chlor-4-(2-{3,3-dimethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-2-oxoethyl)phenoxy]acetat und 1.3 mg (0.001 mmol) Carbonyltris(triphenylphosphin)rhodium(I)hydrid in 1 ml THF wird bei RT mit 0.068 ml (0.366 mmol) Diphenylsilan versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingengt, über Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) vorgereinigt und zweimal mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril/Wasser, Gradient 30:70 → 90:10) feingereinigt. Man erhält 29.5 mg (36% d. Th.) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z = 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.88 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.6 (s, 4H), 7.65 (s, 1H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Beispiel A

Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

Testprinzip:

- 5 Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR-delta).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensyste-
m eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR δ -Rezeptors an die DNA-
10 Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR δ -Chimäre wird in CHO- Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

Klonierung:

Das GAL4-PPAR δ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR δ (A-
15 minosäuren 414-1326), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (Photinus pyralis) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR δ .

- 20 Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 2.5% fötalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in oben ge-
25 nanntem Medium aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanz-konzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC₅₀-Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Die Ausführungsbeispiele 1-16 zeigen in diesem Test EC₅₀-Werte in einem Bereich von 10 nM bis 10 µM.

Beispiel B

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. das metabolische Syndrom von adipösen ob,ob-Mäusen beeinflussen und deren Blutglucosekonzentration senken:

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, d.h. am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert, und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyser 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C-Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0.2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96er-Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments, USA).

Das humane Maus-ApoA1 wird mit einer Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman-ApoA1- und eines monoklonalen antihuman-ApoA1-Antikörpers (Biode-

sign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG-Antikörper (KPL, USA) und Peroxidase-substrat (KPL, USA).

- Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C-Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 10 Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 15% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

- Um Substanzen auf ihre Beeinflussung eines metabolischen Syndroms prüfen zu können, werden Tiere mit einer Insulinresistenz und erhöhten Blutglucosespiegeln verwendet. Dazu werden 15 C57Bl/6J Lep ^{ob} - Mäuse nach dem gleichen Protokoll behandelt wie die transgenen ApoA1-Mäuse. Die Serumlipide werden wie oben beschrieben bestimmt. Zusätzlich wird bei diesen Tieren Serumglucose als Parameter für die Blutglucose bestimmt. Die Serumglucose wird enzymatisch an einem EPOS Analyzer 5060 (s. oben) mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim) bestimmt.

- 20 Eine Blutglucose-senkende Wirkung der Testsubstanzen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme eines Tieres (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme des gleichen Tieres (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Serumglucose-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

- Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die die Serumglucosekonzentration der behandelten Tiere, verglichen mit der der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 10% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

25

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

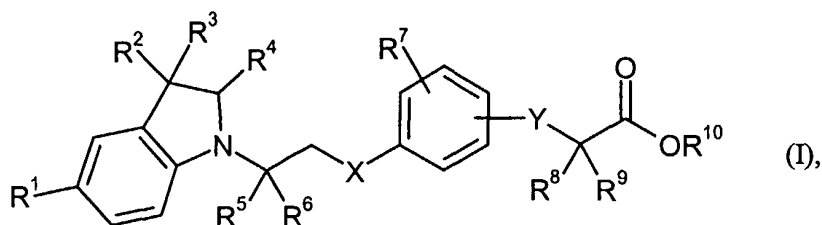
500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 5 R¹ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylamino substituiert sein können,
- 10 R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,
- 15 R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,
- R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Halogen steht,
- R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,
- 20 R¹⁰ für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,
- X für O, S oder N-R¹¹
- und

Y für eine Bindung steht

oder

X für eine Bindung

und

5 Y für O, S oder N-R¹¹ steht, worin

R¹¹ jeweils Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

10 R¹ für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Amino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,

15 R² und R³ gleich oder verschieden sind und für (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen, spiroverknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

20 R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R¹⁰ für Wasserstoff steht,

X für O oder S

und

25 Y für eine Bindung steht

oder

X für eine Bindung

und

Y für O oder S steht.

5 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Dimethylamino oder Diethylamino substituiert sein kann,

10 R² und R³ jeweils für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclopentan- oder Cyclohexan-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

15 R⁷ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁸ und R⁹ jeweils für Wasserstoff stehen,

R¹⁰ für Wasserstoff steht,

X für O

und

20 Y für eine Bindung steht

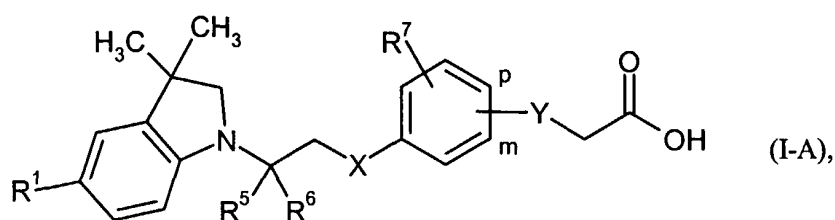
oder

X für eine Bindung

und

Y für O steht.

4. Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

R¹ für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

- 5 R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R⁷ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor oder Chlor steht,

X für O

und

- 10 Y für eine Bindung steht

oder

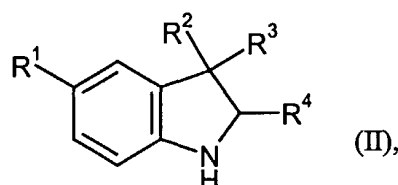
X für eine Bindung

und

Y für O steht,

- 15 und die über Y verknüpfte Gruppe sich in der in Formel (I-A) gekennzeichneten para- oder meta-Position des Phenylrings relativ zum Substituenten X befindet.

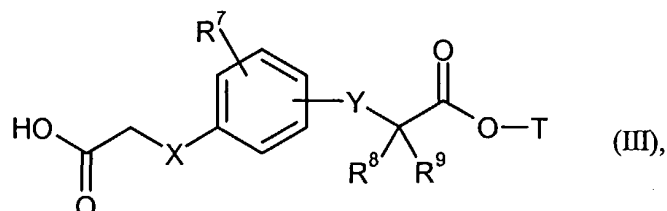
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entweder

[A] in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase mit einer Verbindung der Formel (III)



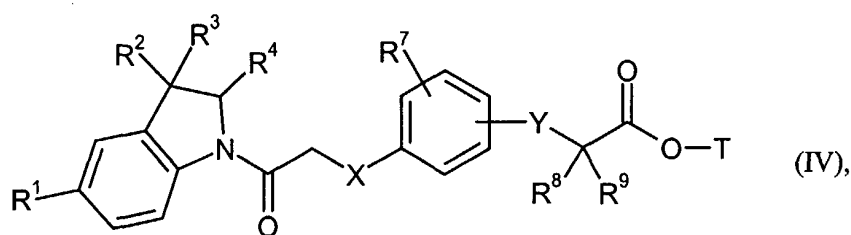
5

in welcher

X, Y, R^7 , R^8 und R^9 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T für Benzyl oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)

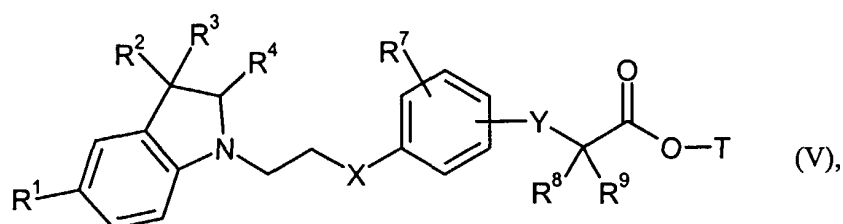


10

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , X, Y und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

kuppelt, diese für den Fall, dass R^5 und R^6 in Formel (I) bzw. (I-A) für Wasserstoff stehen, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels weiter in Verbindungen der Formel (V)

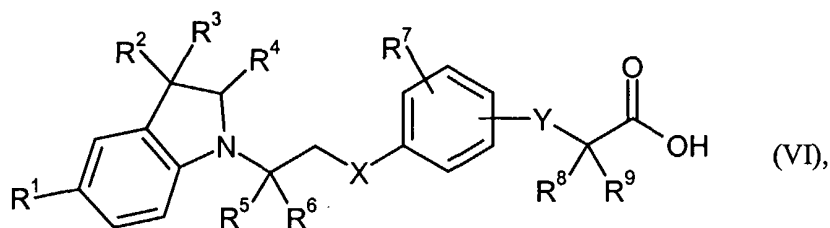
15



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , X, Y und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (IV) bzw. (V) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (VI)

5



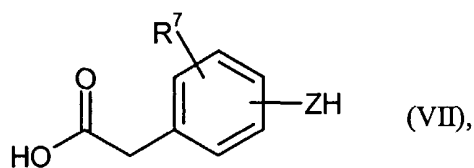
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X und Y jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10

oder auch

[B] im Falle, dass in Formel (I) bzw. (I-A) X für eine Bindung und Y für O, S oder N- R^{11} steht, zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase mit einer Verbindung der Formel (VII)



15

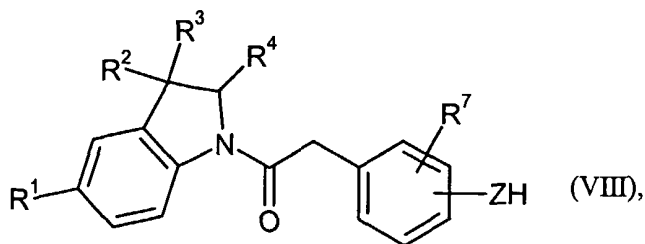
in welcher

R^7 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

Z für O, S oder N- R^{11} steht, worin R^{11} die oben angegebenen Bedeutungen hat,

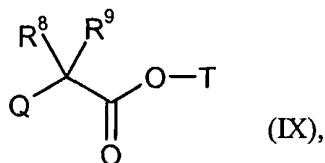
20

zu Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

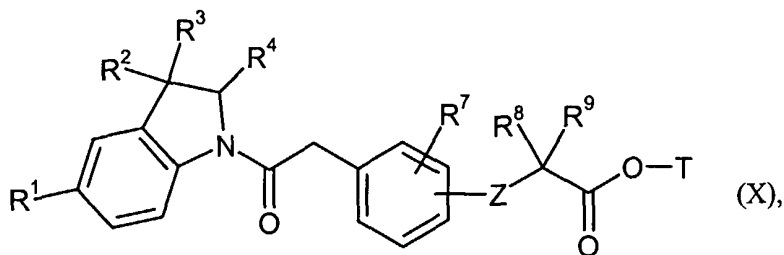
kuppelt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (IX)



in welcher R^8 , R^9 und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

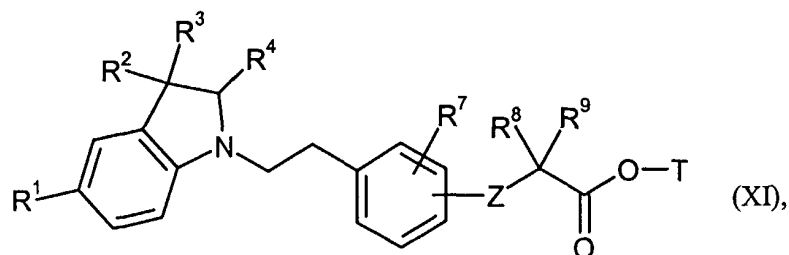
Q für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

zu Verbindungen der Formel (X)



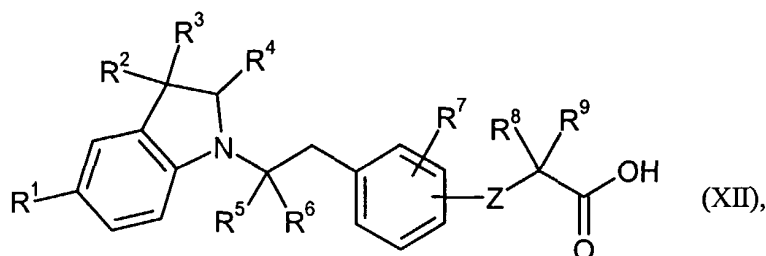
in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , T und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese für den Fall, dass R^5 und R^6 in Formel (I) bzw. (I-A) für Wasserstoff stehen, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels weiter in Verbindungen der Formel (XI)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , T und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (X) bzw. (XI) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (XII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

gegebenenfalls die Carbonsäuren der Formel (VI) bzw. (XII) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) modifiziert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (VI), (XII), (I) bzw. (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

6. Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von Stroke, Arteriosklerose, koronaren Herzkrankheiten und Dyslipidämie, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting.
- 10 11. Verfahren zu Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.