



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 23 805 T2 2008.10.30

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 399 430 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 23 805.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP02/05886

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 747 331.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/096895

(86) PCT-Anmeldetag: 29.05.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 05.12.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.03.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 30.10.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 277/56 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0113231 31.05.2001 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(72) Erfinder:

GELLIBERT, Francoise Jeanne, Les Ulis, FR

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: OXAZOL/THIAZOL-DERIVATE ALS AKTIVATOREN DES HPPAR-ALPHA-REZEPTORS

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einige neue Verbindungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die den alpha-Subtypen des menschlichen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptors ("hPPAR alpha") aktivieren. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und Verwendungen der Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von PPAR alpha-vermittelten Erkrankungen oder Bedingungen.

[0002] Verschiedene unabhängige Risikofaktoren sind mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert worden. Diese schließen Hochdruck, erhöhte Fibrinogenniveaus, hohe Niveaus an Triglyceriden, erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhte Gesamt-Cholesterin und niedrige Niveaus an HDL-Cholesterin ein. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine) sind zur Behandlung von Bedingungen nützlich, die durch hohe LDL-c-Niveaus gekennzeichnet sind. Es ist gezeigt worden, dass die Absenkung von LDL-c in einigen Patienten nicht ausreichend ist, um das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung zu reduzieren, insbesondere bei solchen mit normalen LDL-c-Niveaus. Diese Bevölkerungsgruppe wird durch den unabhängigen Risikofaktor des niedrigen HDL-c identifiziert. Das erhöhte Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung, die mit einem niedrigen HDL-c-Niveau assoziiert ist, ist noch nicht erfolgreich durch eine Medikamentenbehandlung angegangen worden (d. h. gegenwärtig gibt es keine Medikamente auf dem Markt, die zur Erhöhung von HDL-c über 40% verwendbar sind). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53–70).

[0003] Syndrom X (einschließlich des metabolischen Syndroms) wird breit als Anhäufung von Abnormalitäten definiert, einschließlich einer Hyperinsulinämie, Fettsucht, erhöhter Niveaus an Triglyceriden, Harnsäure, Fibrinogen, LDL-c-Partikel geringer Dichte, und Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) sowie verringelter Niveaus an HDL-c.

[0004] NIDDM wird als Insulinresistenz beschrieben, welche wiederum eine anormale Glucoseausbeute und eine Absenkung der Glucoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur verursacht. Diese Faktoren führen schließlich zu einer gestörten Glucosetoleranz (IGT) und Hyperinsulinämie.

[0005] Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind Orphan-Rezeptoren, die zur Steroid-/Retinoid-Rezeptorsuperfamilie ligandenaktivierter Transkriptionsfaktoren gehören. Siehe z. B. Willson, T. M. und Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Band 1, Seiten 235–241.

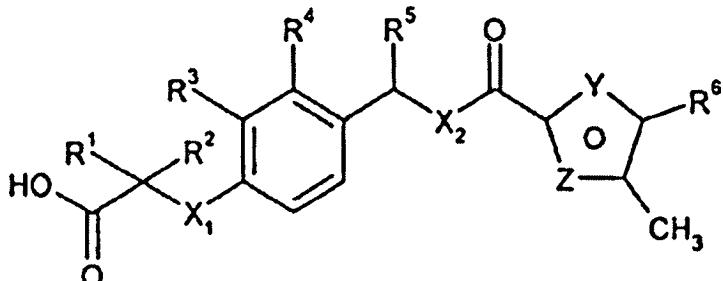
[0006] Drei Säuger-Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren sind isoliert worden und als PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta (ebenfalls bekannt als NUC1 oder PPAR-beta) bezeichnet worden. Diese PPARs regulieren die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzelemente, welche als PPAR-reaktive Elemente (PPRE) bezeichnet werden. Heute sind PPRE's in den Enhancern einer Vielzahl von Genen identifiziert worden, welche Proteine codieren, die den Lipidmetabolismus regulieren, was vermuten lässt, dass PPARs eine wesentliche Rolle in der adipogenen Signalkaskade und der Lipidhomöostase spielen (H. Keller und W. Wahli, Trends Endocrin. Met 291–296, 4 (1993)). WO00/64876 und WO 01/16120 beschreiben Verbindungen, die als PPAR-Rezeptorliganden oder -Modulatoren nützlich sind, und beziehen sich auf hPPAR-Subtypen. Es wird jedoch keine Information bezüglich spezifischer Strukturen mit PPAR-Subtypen angegeben.

[0007] Einige Verbindungen, die einen oder mehrere der PPARs aktivieren oder sonst damit interagieren, sind bei der Regulierung des Triglycerids und der Cholesterinniveaus in Tiermodellen impliziert worden. Siehe z. B. die US-Patente 5,847,008 (Doepper et al.) und 5,859,051 (Adams et al.) sowie die PCT-Veröffentlichungen WO 97/28149 (Leibowitz et al.) und WO 99/04815 (Shimokawa et al.). WO 00/64876 und WO 01/16120 beschreiben Verbindungen, die als PPAR-Rezeptorliganden nützlich sind oder als Modulatoren davon, und sie beziehen sich auf hPPAR-Subtypen. Es wird jedoch bezüglich der spezifischen Strukturen der PPAR-Subtypen keine Information bereitgestellt.

[0008] Fibrate sind eine Klasse an Medikamenten, die die Serumtriglyceride um 20 bis 50 senken können, LDL-c um 10 bis 15% senken können, die LDL-Partikelgröße von der stärker atherogenen geringer Größe in LDL-c normaler Größe ändern können und HDL-c um 10 bis 15% erhöhen. Experimentelle Beweise weisen darauf hin, dass die Wirkungen von Fibraten auf die Serumlipide durch eine Aktivierung von PPAR alpha vermittelt werden. Siehe z. B. B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1–14, 3(1), (1997). Die Aktivierung von PPAR alpha führt zur Transkription von Enzymen, die den Fettsäurekatabolismus erhöhen und die erneute Fettsäuresynthese in der Leber senken, was zur verringerten Triglyceridsynthese und VLDL-c-Produktion/Sekretion führt. Zusätzlich senkt die PPAR alpha-Aktivierung die Produktion von apoC-III. Die Reduzierung von apoC-III,

einem Inhibitor der LPL-Aktivität, erhöht die Ausscheidung von VLDL-c. Siehe z. B. J. Auwerx et al., Atherosclerosis, (Ahannon, Irel.), S29–S37, 124 (Suppl), (1996). PPAR alpha-Liganden können bei der Behandlung von Dyslipidämie und kardiovaskulären Störungen nützlich sein, siehe Fruchart, J. C., Duriez, P., und Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Band 10, Seiten 245–257.

[0009] Nach einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und C₁₋₆-Alkylester davon bereitgestellt:



worin

X₁ O darstellt;

R¹ und R² Methyl sind;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, Halogen, -CH₃ und -OCH₃ darstellen;

R⁵ H darstellt;

X₂ NH darstellt;

Z N ist und Y O ist;

R⁶ Phenyl darstellt und gegebenenfalls durch ein oder mehr Halogene substituiert, CF₃, ein gerades oder verzweigtes C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch Halogen) ist.

[0010] hPPAR-vermittelte Erkrankungen oder Bedingungen schließen Dyslipidämie einschließlich damit verbundener diabetischer Dyslipidämie und gemischter Dyslipidämie ein, Syndrom X (so wie es in dieser Anmeldung definiert wird, umfasst es das metabolische Syndrom), Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Atherosklerose, Artheriosklerose und Hypertriglyceridämie Typ II, Diabetes Mellitus, Typ I-Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Entzündungen, epitheliale hyperproliferative Erkrankungen, einschließlich Eczeme und Psoriasis und Bedingungen, die mit der Auskleidung und dem Darm und der Regulierung des Appetits und der Nahrungsmittelauflnahme bei Individuen assoziiert sind, die an Störungen leiden, wie beispielsweise Fettsucht, Bulimie oder Anorexia nervosa. Insbesondere sind die Verbindungen dieser Erfindung nützlich bei der Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Bedingungen, einschließlich Atherosklerose, Artheriosklerose, Hypertriglyceridämie und gemischter Dyslipidämie.

[0011] Nach einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung der Erfindung umfassen, vorzugsweise in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0012] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie und insbesondere in der Humanmedizin bereit.

[0013] Nach einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von hPPAR-vermittelten Erkrankungen oder Bedingungen bereit.

[0014] So wie es hier verwendet wird, bedeutet "eine Verbindung der Erfindung" eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder C₁₋₆-Alkylester davon.

[0015] Während C₁₋₆-Alkylester in den Schutzbereich dieser Erfindung eingeschlossen sind, werden Säuren bevorzugt, da die Daten nahelegen, dass während Ester nützliche Verbindungen sind, es tatsächlich die Säuren sein können, in die sie hydrolysieren, welche die wirksamen Verbindungen sind. Ester, die leicht hydrolysieren, können die Carbonsäure in diesen Testbedingungen oder in vivo hervorbringen. Im allgemeinen ist die Carbonsäure sowohl bei der Bindung und in transienten Transfektionsassays wirksam, während die Ester für gewöhnlich nicht gut binden, aber in transienten Transfektionsassays vermutlich aufgrund der Hydrolyse wirksam sind.

[0016] C₁₋₆-Alkylester können geradkettig oder verzweigtkettig sein. Methyl- oder Ethylester sind mehr bevorzugt.

[0017] Vorzugsweise stellt einer von R³ und R⁴ H dar, wobei R³ und R⁴, die beide H darstellen, mehr bevorzugt sind.

[0018] R⁶ ist Phenyl, gegebenenfalls substituiert. Vorzugsweise ist R⁶ mono- oder disubstituiert. R⁶ ist vorzugsweise monosubstituiert in der para-Position. Ein bevorzugter Substituent ist F, CF₃, Ethyl oder Methyl.

[0019] Während die bevorzugten Gruppe für jede Variable im allgemeinen oben separat für jede Variable aufgelistet worden sind, schließen bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung solche ein, in denen mehrere oder jede variable in Formel (I) aus den bevorzugten, mehr bevorzugten oder am meisten bevorzugte Gruppen jeder Variable ausgewählt ist. Daher ist im Rahmen dieser Erfindung beabsichtigt, alle Kombinationen, bevorzugter, mehr bevorzugter und am meisten bevorzugter Gruppen einzuschließen.

[0020] Vorzugsweise sind die Verbindungen der Formel (I) hPPAR-Agonisten. Die hPPAR-Agonisten der Formel (I) können Agonisten nur eines Typs ("selektive Agonisten"), Agonisten für zwei PPAR-Subtypen (duale Agonisten) oder Agonisten aller drei Subtypen (Pan-Agonisten) sein. So wie es hier verwendet wird, wird mit "Agonist" oder "aktivierende Verbindung" oder "Aktivator" oder ähnliche eine Verbindung gemeint, die einen pKi von mindestens 6,0, vorzugsweise mindestens 7,0 für den relevanten PPAR hat, z. B. hPPAR α in dem unten beschriebenen Bindungstest, und welcher mindestens 50% Aktivierung des relevanten PPAR, bezogen auf die geeignete angegebene positive Kontrolle in den Transfektionsassay, der unten beschrieben ist, bei Konzentrationen von 10-5 M oder weniger aufweist. Mehr bevorzugt erzielen die erfindungsgemäßen Verbindungen 50% Aktivierung mindestens eines menschlichen PPAR in dem relevanten Transfektionsassay bei Konzentrationen von 10⁻⁶ M oder weniger. Mehr bevorzugt erzielen die erfindungsgemäßen Verbindungen 50% Aktivierungen von mindestens einem menschlichen PPAR in dem relevanten Transfektionsassay bei Konzentrationen von 10⁻⁷ M oder weniger.

[0021] Vorzugsweise sind die Verbindungen hPPAR α -Agonisten.

[0022] Mehr bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I) selektive hPPAR α -Agonisten. So wie es hier verwendet wird, ist ein "selektiver hPPAR α -Agonist" ein hPPAR α -Agonist, dessen EC₅₀ für PPAR alpha mindestens 10fach niedriger ist als dessen EC₅₀ für PPAR gamma und PPAR delta. Solche selektiven Verbindungen können als "10fach selektiv" bezeichnet werden. EC₅₀ wird in dem Transfektionsassay, der unten beschrieben wird, definiert, und ist die Konzentration, bei der Verbindungen 50% der maximalen Aktivität erzielen. Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind mehr als 100fach selektive hPPAR-alpha-Agonisten.

[0023] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung schließen ein:

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethylester.

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethylester.

[0024] Mehr bevorzugte Verbindungen der Erfindung schließen ein:

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure.

[0025] Eine besonders bevorzugte Verbindung ist 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure.

[0026] Fachleute auf diesem Gebiet werden erkennen, dass Stereozentren in Verbindung der Formel (I) vorhanden sind. Demgemäß schließt die vorliegende Erfindung alle möglichen Stereoisomere und geometrischen Isomere der Formel (I) ein und schließt nicht nur razemische Verbindungen ein, sondern diese Erfindung beabsichtigt auch, jedes dieser Isomere in ihren razemischen, angereicherten und gereinigten Formen abzudecken. Wenn eine Verbindung der Formel (I) als einzelnes Enantiomer erwünscht wird, kann sie entweder durch Auflösung des Endproduktes oder durch stereospezifische Synthese unter Verwendung eines optisch aktiven Katalysators oder eines Katalysesystems mit optisch aktiven Liganden oder isomerisch reinen Ausgangsmaterialien oder irgendein geeignetes Zwischenprodukt gewonnen werden. Die Auflösung des Endproduktes, eines Zwischenproduktes oder eines Ausgangsmaterials kann durch irgendein geeignetes Verfahren aus dem Stand der Technik durchgeführt werden. Siehe z. B. Stereochemistry of Carbon Compounds von E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) und Tables of Resolving Agents von S. H. Wilen. Zusätzlich beabsichtigt die vorliegende

Erfindung in Situationen, wo Tautomere der Verbindungen der Formel (I) möglich sind, alle tautomeren Formen der Verbindungen einzuschließen. Insbesondere ist in vielen der bevorzugten Verbindungen dieser Erfindung das Kohlenstoffatom, an das R¹ und R⁵ gebunden sind, chiral. In einigen dieser chiralen Verbindungen variieren die Aktivitäten der verschiedenen PPAR-Rezeptoren zwischen S- und R-Isomeren. Welches dieser Isomere bevorzugt ist, hängt von der besonders gewünschten Anwendung dieser Verbindung ab. Anders gesagt, selbst mit der gleichen Verbindung ist es möglich, dass das S-Isomer für einige Verwendungen bevorzugt wird, während das R-Isomer für andere Verwendungen bevorzugt wird.

[0027] Es wird ebenfalls von Fachleuten auf dem Gebiet erkannt, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung ebenfalls in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder Solvaten davon verwendet werden können. Die physiologisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen konventionelle Salze ein, die aus pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden, sowie quaternäre Ammoniumsäure-Additionssalze. Spezifischere Beispiele geeigneter Säuresalze schließen die der Salzsäure, Hydrobrom-, Schwefel-, Phosphor-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glycol-, Ameisen-, Milch-, Malein-, Tartar-, Zitronen-, Palm-, Malon-, Hydroxymalein-, Phenyllessig-, Glutamin-, Benzoe-, Salicyl-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Naphthalin-2-sulfon-, Benzolsulfon-, Hydroxynaphtho-, Hydroiod-, Äpfel-, Sterin-, Tanninsäure und ähnliche ein. Andere Säuren wie Oxalsäure, können, obgleich sie selbst nicht pharmazeutisch annehmbar sind, zur Herstellung von Salzen nützlich sein, die als Zwischenprodukte für das Erzielen von erfindungsgemäßen Verbindungen oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nützlich sind. Spezifischere Beispiele geeigneter basischer Salze schließen Natrium, Lithium, Kalium, Magnesium, Aluminium, Calcium, Zink, N,N-Dibenzylethylenamin, Ethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methylglucamin und Procainsalze ein. Referenzen auf nachfolgend genannte erfindungsgemäße Verbindungen schließen beide Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate ein.

[0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Derivate werden günstigenfalls in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können passend zur Verwendung in konventioneller Weise in Mischung mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Exzipienten vorliegen.

[0029] Während es möglich ist, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als Ausgangschemikalie verabreicht werden, ist es bevorzugt, den wirksamen Inhaltsstoff als pharmazeutische Formulierung darzureichen. Der Träger/die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinne sein, dass sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel sind und nicht für den Empfänger nachteilig sind.

[0030] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung weiter eine pharmazeutische Formulierung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür, und gegebenenfalls andere therapeutische und/oder prophylaktische Inhaltsstoffe umfasst.

[0031] Die Formulierungen schließen solche ein, die für orale, parenterale (einschließlich subkutane, z. B. durch Injektion oder durch eine Depottablette, intradermale, intrathekale, intramuskuläre, z. B. durch Depot oder intravenös), rektale und topische (einschließlich dermal, bukal und sublingual) Verabreichung ein, obwohl der am meisten geeignete Weg beispielsweise von dem Zustand oder der Störung des Empfängers abhängen kann. Die Formulierungen können günstig in Einheitsdosierungsform vorliegen und können durch irgendeines der in dem pharmazeutischen Fachgebiet gut bekannten Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des Inverbindungbringens der Verbindungen ("wirksame Inhaltsstoffe") mit dem Träger ein, welcher einen oder mehrere zusätzliche Inhaltsstoffe darstellt. Im allgemeinen werden die Formulierungen durch gleichmäßiges und enges Inkontaktbringen des wirksamen Inhaltsstoffs mit Flüssigträgern oder fein zer teilten festen Trägern oder beiden hergestellt, und dann, falls notwendig, durch Formen des Produktes in die gewünschte Formulierung.

[0032] Formulierungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als einzelne Einheiten wie Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse (Cachets) oder Tabletten (z. B. Kautabletten, insbesondere für die pädiatrische Verabreichung) vorliegen, welche jeweils eine vorherbestimmte Menge des wirksamen Inhaltsstoffs enthalten; als Pulver oder Körner, als Lösung oder als Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder eine Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion. Der wirksame Inhaltsstoff kann auch als Bolus, Electuarium oder Paste vorliegen.

[0033] Eine Tablette kann durch Komprimierung oder Formen, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zu-

sätzlichen Inhaltsstoffen, hergestellt werden. Komprimierte Tabletten können durch Komprimieren des wirksamen Inhaltsstoffs in frei fließender Form, wie beispielsweise eines Pulvers oder von Körnern, gegebenenfalls gemischt mit anderen konventionellen Exzipienten wie Bindemitteln, (z. B. Sirup, Akazie, Gelatine, Sorbitol, Tragacanth, mucilage von Stärke oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (z. B. Lactose, Zucker, mikrokristalliner Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbitol), Schmiermitteln (z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, Polyethylenglycol oder Kieselsäure), Zersetzungsförderern (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycolat) oder Benetzungsmitteln, wie beispielsweise Natriumlaurylsulfat in einer geeigneten Maschine gemischt werden. Geformte Tabletten können durch Formen in einer geeigneten Maschine von einer Mischung der gepulverten Verbindung hergestellt werden, welche mit einem trügen Flüssigverdünnungsmittel befeuchtet ist. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet werden oder angeritzt werden und sie können formuliert werden, so dass sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des wirksamen Inhaltsstoffs darin ermöglichen. Die Tabletten können gemäß im Stand der Technik gut bekannten Verfahren beschichtet werden.

[0034] Alternativ dazu können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in orale Flüssigpräparate wie wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixiere beispielsweise eingeschlossen sein. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, vor der Verwendung als Trockenprodukt zur Rekonstituierung mit Wasser oder anderen geeigneten Trägern vorliegen. Solche Flüssigpräparate können konventionelle Zusatzstoffe wie Suspensionsmittel enthalten, wie Sorbitolsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrogenierte essbare Fette, Emulgiermittel wie Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akazie; nicht-wässrige Träger (welche essbare Öle einschließen können), wie beispielsweise Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, Propylenglycol oder Ethylalkohol und Konservierungsmittel wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Präparate können ebenfalls als Zäpfchen formuliert werden, z. B. solche, die konventionelle Zäpfchengrundlagen enthalten, beispielsweise Kakaobutter oder andere Glyceride.

[0035] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung schließen wässrige und nicht-wässrige sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Lösungsmittel enthalten können, welche die Formulierung isotonisch mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers machen, und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel einschließen können.

[0036] Die Formulierungen können ein Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z. B. in versiegelten Ampullen oder Phiolen vorliegen, und sie können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, welche nur die Zugabe eines sterilen Flüssigträgers benötigt, beispielsweise Wasser zur Injektion, direkt vor der Verwendung. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Körnern und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0037] Formulierungen für die rektale Verabreichung können als Zäpfchen mit den gewöhnlichen Trägern wie Kakaobutter, Hartfett oder Polyethylenglycol vorliegen.

[0038] Formulierungen für die topische Verabreichung in den Mund, beispielsweise bukal oder sublingual, einschließlich Lutschtabletten, die den wirksamen Inhaltsstoff in einer Geschmacksgrundlage wie Sucrose und Akazia oder Tragacanth umfassen, und Pastillen, die den wirksamen Inhaltsstoff in einer Basis wie Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Akazia umfassen. Die Verbindungen können ebenfalls als Depotpräparate formuliert werden. Solche lang wirkenden Formulierungen können durch Implantation (z. B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen beispielsweise mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (z. B. als eine Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder Ionen austauschharze formuliert werden, oder als kaum lösliche Derivate, z. B. als kaum lösliches Salz.

[0039] Zusätzlich zu den besonders oben erwähnten Inhaltsstoffen können die Formulierungen andere Mittel einschließen, die auf dem Fachgebiet konventionell sind, wobei die Art der Formulierung in Betracht gezogen wird, z. B. solche, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können Geschmacksmittel einschließen.

[0040] Von Fachleuten auf dem Gebiet wird erkannt, dass die Bezugnahme hierin auf eine Behandlung sich sowohl auf die Prophylaxe wie auf die Behandlung bereits etablierter Erkrankungen oder Symptome bezieht. Außerdem wird anerkannt, dass die Menge der erfindungsgemäßen Verbindung, die zur Verwendung in der Behandlung benötigt wird, mit der Art der Bedingung, die zu behandeln ist und dem Alter und dem Zustand des Patienten variieren wird und schließlich der Einschätzung des behandelnden Arztes oder Tierarztes unterliegt. Im allgemeinen liegen jedoch die für die Behandlung von menschlichen Erwachsenen verwendeten Dosen typischerweise im Bereich von 0,02 bis 5.000 mg pro Tag, vorzugsweise 1 bis 1.500 mg pro Tag. Die gewünschte

Dosis kann geeigneterweise in einer Einzeldosis oder als Teildosen vorliegen, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, z. B. als zwei, drei, vier oder mehr Subdosierungen pro Tag. Die Formulierungen gemäß der Erfindung können zwischen 0,1 bis 99% des wirksamen Inhaltsstoffs, günstigenfalls von 30 bis 95% bei Tablletten und Kapseln und 3 bis 50% bei Flüssigpräparaten enthalten.

[0041] Die Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, z. B. mit Statinen und/oder lipidsenkenden Medikanenten, z. B. MTP-Inhibitoren und LDLR-hochregulierenden Substanzen. Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls in Kombination mit antidiabetischen Mitteln, z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff und/oder PPAR gamma-Agonisten (z. B. Thiazolidindione, wie beispielsweise Pioglitazon und Rosiglitazon) verwendet werden. Die Verbindungen können ebenfalls in Kombination mit antihypertensiven Mitteln wie Calcium-Kanal-Antagonisten und ACE-Inhibitoren verwendet werden. Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination, umfassend eine Verbindung der Formel (I) mit einem weiteren therapeutischen Mittel zur Behandlung von hPPAR alpha-vermittelten Erkrankungen bereit.

[0042] Wenn die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verwendet werden, können die Verbindungen entweder nacheinander oder gleichzeitig auf irgendeinem passenden Weg verabreicht werden.

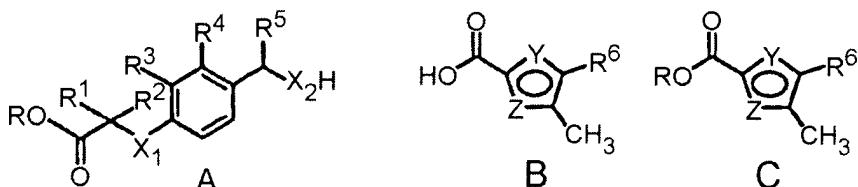
[0043] Die Kombinationen, die oben erwähnt wurden, können günstigenfalls zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung vorliegen und daher umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination, die oben definiert wurde, in optimaler Weise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die einzelnen Bestandteile solcher Kombinationen können entweder nacheinander oder gleichzeitig in separaten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0044] Wenn sie in der gleichen Formulierung kombiniert werden, wird erkannt werden, dass die zwei Verbindungen stabil und kompatibel miteinander und anderen Komponenten der Formulierung sein müssen, und dass sie für die Verabreichung formuliert werden können. Wenn sie separat formuliert werden, können sie in irgendeiner passenden Formulierung bereitgestellt werden, günstigenfalls in einer derartigen Form, wie für solche Verbindungen in dem Fachgebiet bekannt ist.

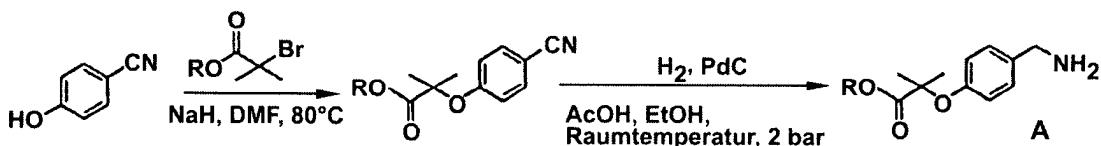
[0045] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten therapeutischen Mittel verwendet wird, das gegen die gleiche hPPAR-vermittelte Erkrankung wirksam ist, kann die Dosis jeder Verbindung von der verschiedenen sein, wenn die Verbindung alleine verwendet wird. Geeignete Dosierungen werden von Fachleuten auf dem Gebiet leicht erkannt.

[0046] Verbindungen dieser Erfindung können günstig durch ein allgemeines Verfahren hergestellt werden, wobei ein Rest wie (A) an eine Säure (B) unter Verwendung einer Peptidbindungsreaktion oder durch Acylierung von (A) mit einem Ester (C) gebunden ist. R in Formel (C) ist vorzugsweise C₁₋₆-Alkyl. Zu bemerken ist, dass diese Synthese vorzugsweise mit der Säuregruppe des Restes A, welcher durch R geschützt ist, durchgeführt wird. Während R daher H sein kann, ist R vorzugsweise C₁₋₆-Alkyl, welches abhydrolysiert werden kann, um eine Säure der Formel (I) zu ergeben, oder wenn sie leicht hydrolysierbar ist, kann der erhaltene Ester verabreicht werden. Verbindungen aus (A), (B) und (C) können synthetisiert werden, wie beispielsweise in den untenstehenden Beispielen gezeigt wird.

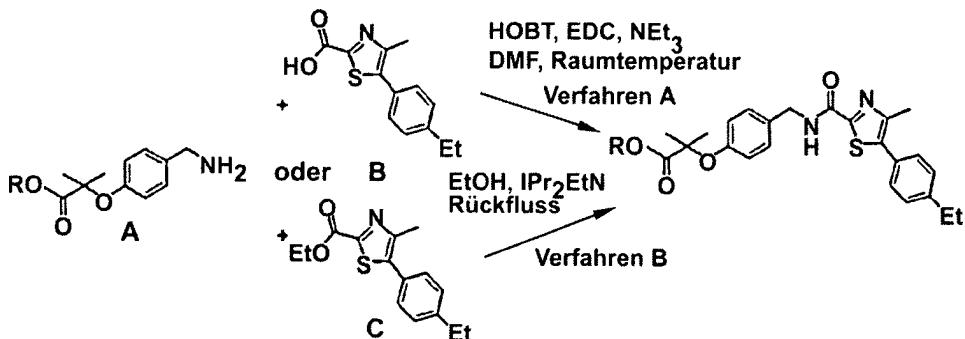
[0047] Zwischenprodukte dieser Art können kommerziell erhältlich sein, oder ihre Herstellung wird einem Fachmann auf dem Gebiet klar, z. B. durch analoge Verfahren derer, die unten beschriebenen.



[0048] Eine bevorzugte Synthese von (A), wenn X₁ gleich O und X₂ gleich NH (R¹, R² sind Methyl und R³, R⁴, R⁵ sind H) ist:



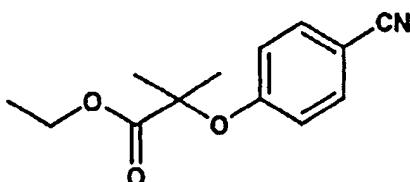
[0049] Zu beachten ist, dass diese Synthese mit der Carbonsäure B (Verfahren A) oder mit dem Ester C (Verfahren B) durchgeführt werden kann. Zum Beispiel wenn X₁ O ist, ist X₂ NH, Y ist S, Z ist N, R¹=R²=Methyl, R³=R⁴=R⁵=H und R⁶=4-Et-phenyl:



[0050] Wenn X₁ und X₂ O sind, können Verbindungen der Formel (I) durch eine Umsetzung der Verbindungen der Formel (B) mit Verbindungen der Formel (A) mit DIC/DMAP/NEt₃ hergestellt werden.

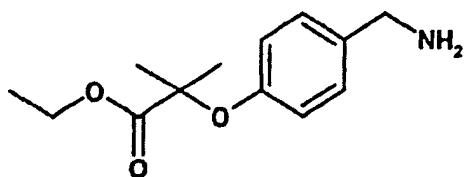
[0051] Die Erfindung wird durch die folgenden Zwischenprodukte und Beispiele weiter dargestellt.

Zwischenverbindung 1:



[0052] Zu einer Lösung aus 212,8 g (1,79 mol) para-Hydroxybenzonitril in 1,7 l DMF (8 Vol.), welches auf 15°C abgekühlt war, wurden portionsweise 121 g (3,04 mol, 1,7 Äquivalent) NaH, welches in Paraffin (60%) dispergiert ist, über 35 Minuten zugegeben. Nach Rückkehr auf die Raumtemperatur wurde die Mischung für 30 Minuten gerührt und 393 ml (2,68 mol, 1,5 Äquivalent) Ethylbromisobutyrat wurden langsam über 1 Stunde hinzugegeben. Während der Zugabe wurde die inerte Temperatur durch Abkühlen unter 25°C gehalten, da eine leicht exotherme Reaktion auftrat. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und bei 80°C für 2 Stunden erwärmt. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur unter 20°C wurde der Überschuss des Natriumhydrids durch Zugabe von 600 ml 1 N Natriumhydroxidlösung zerstört. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit 1 l Ethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden zweimal mit 200 ml 1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen (um Spuren des para-Hydroxybenzonitrils zu eliminieren) und mit 500 ml Lauge. Nach dem Trocknen auf Magnesiumsulfat, dem Filtrieren und der Aufkonzentrierung bis zur Trockenheit wurde der ölige Rest dekantiert und 33,5 g des Paraffinöls wurden entfernt (die obere Schicht). Die 189,9 g des ölichen Restes wurden abgeschätzt und mit 14,9 g restlichem Parafinöl gemischt. Unbehandeltes Zwischenprodukt 1 wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Die Ausbeute wird auf ungefähr 42% (ungefähr 175 g) geschätzt.

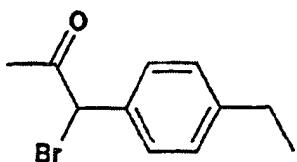
Zwischenprodukt 2:



[0053] In einem Hydrogenator mit 1 l wurde eine Mischung aus 59,3 g Zwischenprodukt 1 (0,254 mol (Maximum), 43,6 ml (0,762 mol, 3 Äquivalent) Eisessigsäure und 6 g (10% W/W) Pd/C 10% in 250 ml Ethylalkohol

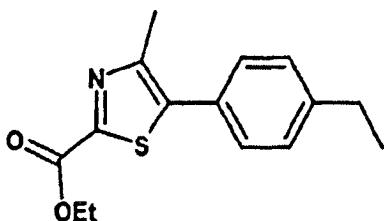
über 2 bar Wasserstoff und bei Raumtemperatur hydrogeniert. Die Reaktion wurde nach 8 Stunden beendet, wenn 8,7 l Wasserstoff absorbiert waren (theoretisches Volumen: 11,4 l). Nach der Filtrierung des Katalysators wurde die Lösung bis zur Trockenheit verdampft, um das Essigsalz des Zwischenprodukts 2 zu ergeben (öliger Rest). Der Rest wurde in 300 ml Wasser ($\text{pH} = 5$) gegeben und die wässrige Schicht wurde zweimal mit 200 ml Cyclohexan extrahiert. Während dieses Arbeitsschritts trat ein gummiartiger Feststoff auf, welcher in der wässrigen Schicht gelassen wurde (teilweise als Teil des Essigsalzes). Nach Zugabe von 400 ml Ethylacetat wurde die biphasische Mischung auf 15°C abgekühlt und mit 500 ml 1 N NaOH-Lösung (bei $\text{pH}=12$) behandelt. Nach dem Dekantieren wurde die wässrige Schicht zweimal mit 400 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde mit 200 ml Lauge gewaschen. Die organische Schicht wurde auf Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vacuo (im Vakuum) verdampft, um 35,5 g des unbehandelten Zwischenprodukts 2 zu ergeben (gelbes Öl, 58,9% Ausbeute), welche in dem nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde (LC-MS-Reinheit = ungefähr 90%).

Zwischenprodukt 3:



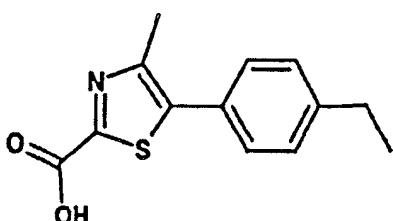
[0054] Zu einer Lösung aus 200 g (1,23 mol, Avocado) 4-Ethylphenylacetoin in 800 ml Essigsäure wurden bei 10 bis 12°C tröpfchenweise 61,8 ml (1 Äquivalent) Brom in 600 ml Essigsäure für 2 Stunden zugegeben. Zum Ende der Zugabe wurde die Mischung für 5 Minuten gerührt und dann mit Wasser (2 l) behandelt. Nach dem Abkühlen wurden 100 g Na_2SO_3 zugegeben und die erhaltene Mischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die biphasische Mischung wurde dekantiert und die wässrige Schicht zweimal mit 1 l CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesamte organische Schicht wurde mit 1 l Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtration und Aufkonzentrierung zur Trockenheit wurden 288 g eines braunen Öls gewonnen (97% Ausbeute).

Zwischenprodukt 4:



[0055] Zu einer Lösung aus 288 g (1,19 mol) des Zwischenprodukts 3 in 2,9 l Ethylalkohol wurden 158,8 g (1 Äquivalent, Acros) Ethylthiooxamat gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt und dann für 1 Stunde im Rückfluss gehalten. Nach der Verdampfung des Ethylalkohols wurde der dunkle Rest mit 1 l Wasser verdünnt und mit 3 × 500 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde zweimal mit 500 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und der Verdampfung unter reduziertem Druck wurden 32,6 g eines unbehandelten Öls gewonnen. Die Reinigung durch Chromatographie mit 98:2 Petroleumether/Ethylacetat ergab 30,9 g des Zwischenprodukts 4 als graues Öl (60,6% Ausbeute).

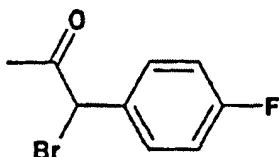
Zwischenprodukt 5:



[0056] Zu einer Lösung aus 0,6 g des Zwischenprodukts 4 (22 mmol) in 10 ml Ethylalkohol wurden 6,5 ml (13 Äquivalente) NaOH 1 N zugegeben. Die Mischung wurde im Rückfluss für 30 Minuten gerührt und dann unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der Rest wurde in Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die wäss-

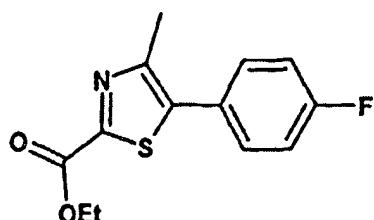
lige Schicht wurde mit 1 N HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum verdampft, um 0,4 g des Zwischenprodukts 5 als gelben Feststoff zu ergeben (73,6% Ausbeute). MS m/z 248 ($M + 1$)

Zwischenprodukt 6:



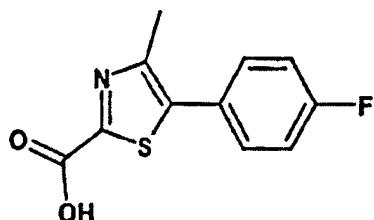
[0057] Zu einer Lösung aus 10 g (65,8 mmol, Aldrich) 4-Fluorphenylacetoin in 100 ml Benzol wurden 10,5 g (1 Äquivalent) Brom tropfchenweise bei 10°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Zum Ende der Reaktion wurde Stickstoffgas in die Reaktionsmischung eingeblasen. Die Mischung wurde im Vakuum aufkonzentriert und das erhaltene Öl wurde destilliert, um 9 g eines Öls zu ergeben (Ausbeute = 59%). Eb = 130 bis 135°C bei 20 mm Hg.

Zwischenprodukt 7:



[0058] Zu einer Lösung aus 1 g (4,33 mmol) des Zwischenprodukts 6 in 30 ml Ethylalkohol wurden 0,54 g (1 Äquivalent, Acres) Ethylthiooxamat gegeben. Die Lösung wurde im Rückfluss über Nacht gerührt. Die Lösung wurde in Vakuo aufkonzentriert und der ölige Rest wurde mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Lauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft. Das erhaltene unbehandelte Öl wurde mit 99:1 Dichlormethan/Methanol chromatographisch behandelt, um 0,26 g des Zwischenprodukts 7 als braunen Feststoff (Ausbeute = 22,6%) zu ergeben. Schmelzpunkt: 69 bis 70°C.

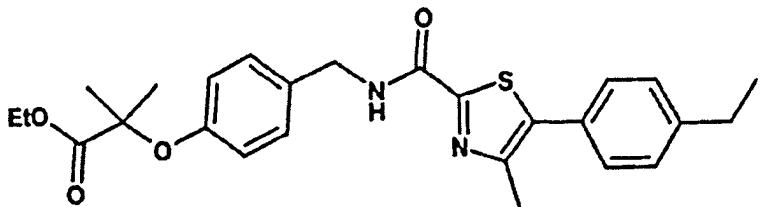
Zwischenprodukt 8:



[0059] Zu einer Lösung von 1,5 des Zwischenprodukts 7 (5,66 mmol) in 50 ml Ethylalkohol wurden 20 ml NaOH 1 N gegeben. Die Mischung wurde im Rückfluss für 30 Minuten gerührt und dann wurde sie unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der Rest wurde in Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit HCl 1 N angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockenheit verdampft, um das Zwischenprodukt 7 als einen weißen Feststoff zu ergeben (0,81 g, 60% Ausbeute). Schmelzpunkt: 140°C.

Beispiel 1:

2-Methyl-2-(4-{[(4-methyl-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethylester



Verfahren A

[0060] Zu einer Lösung aus 250 mg des Zwischenprodukts 2 (1 mmol) in 10 ml Dichlormethan wurden 174 mg HOBT (1,3 Äquivalente), 284 mg EDC (1,3 Äquivalente), 260 mg Zwischenprodukt 5 (1 Äquivalent) und 130 mg Triethylamin (1,3 Äquivalente) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Die Mischung wurde mit verdünnter NaOH behandelt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit verdünnter HCl, Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Verdampfung in Vakuo wurde das erhaltene unbehandelte Öl durch Chromatographie mit 99:1 Dichlormethan/Methanol gereinigt, um 100 mg des Beispiels 1 als Öl zu ergeben (21,5% Ausbeute).

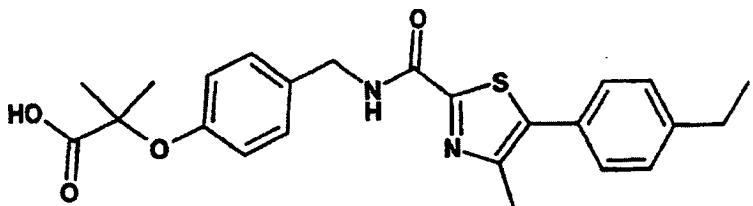
Verfahren B

[0061] Zu einer Lösung aus 26,93 g (97,9 mmol) des Zwischenprodukts 4 and 46,5 g (2 Äquivalente) des Zwischenprodukts 2 in 300 ml Ethylalkohol wurden 85,3 ml (5 Äquivalente) Diisopropylethylamin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Rückfluss für 2 Tage gerührt. Um die Reaktion zu beenden, wurden 23,5 g (1 Äquivalent) des Zwischenprodukts 2 in 50 ml Ethylalkohol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Rückfluss für 7 Stunden gerührt und ein weiteres Äquivalent des Zwischenprodukts 2 (23,5 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde für 24 Stunden im Rückfluss gehalten. Die Reaktion wurde in Vakuo aufkonzentriert, der Rest wurde mit Wasser verdünnt und mit NaOH in 1 N basisch gemacht. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3×300 ml) extrahiert und die organische Schicht wurde mit 1 N HCl gewaschen, eine gesättigte Lösung aus NaHCO_3 und mit Lauge. Die gesamte organische Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockenheit verdampft. Das erhaltene unbehandelte Öl wurde chromatographisch mit 80:20 Petroleumether/Ethylacetat behandelt, um Beispiel 1 als farbloses Öl zu ergeben (40,9 g, Ausbeute = 89,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 6,75 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), (4,16 (q, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Beispiel 2:

2-Methyl-2-(4-{[(4-methyl-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure

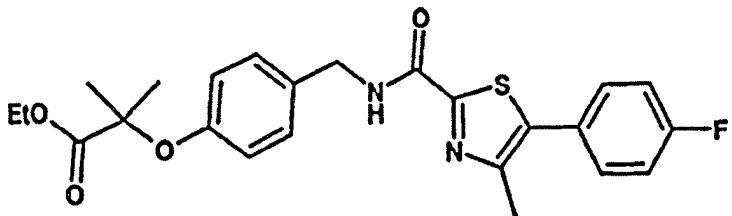


[0062] Zu einer Lösung aus 100 mg (0,21 mmol) des Beispiels 1 in 5 ml Ethylalkohol wurden 0,63 ml (3 Äquivalente) NaOH (1 N) gegeben. Die Lösung wurde im Rückfluss für 30 Minuten gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rest mit Wasser verdünnt und mit 1 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach der Filtrierung und Aufkonzentrierung bis zur Trockenheit wurde der ölige Rest mit einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Pentan organisiert. Der Feststoff wurde filtriert und im Vakuumofen getrocknet, um Beispiel 2 als weißen Feststoff zu ergeben (50 mg, Ausbeute = 53,2%), Schmelzpunkt = 159 bis 162°C. MS m/z 467 (M + 1).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 2,52 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (s, 3H).

Beispiel 3:

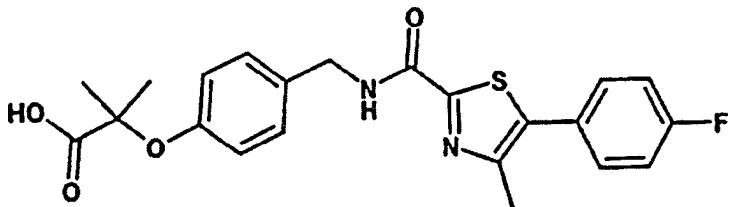
2-Methyl-2-(4-[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl)phenoxy]propionsäure-ethylester



[0063] Zu einer Lösung aus 320 mg des Zwischenprodukts 2 (1,35 mmol) in 30 ml Dimethylformamid wurden 240 mg HOBT (1,3 Äquivalente), 340 mg EDC (1,3 Äquivalente), 320 mg des Zwischenprodukts 7 (1 Äquivalent) und 0,25 ml Triethylamin (1,3 Äquivalente) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck verdampft, mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Lauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und in Vakuum verdampft. Das erhaltene unbehandelte Öl wurde durch Chromatographie mit 99:1 Dichlormethan/Methanol gereinigt, um 330 mg des Beispiels 1 als weißen Feststoff zu ergeben (Ausbeute = 53,5%). Schmelzpunkt: 97°C. MS m/z 457 (M+1).

Beispiel 4:

2-Methyl-2-(4-[(4-methyl-5-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl)phenoxy]propionsäure



[0064] Zu einer Lösung aus 310 mg (0,68 mmol) des Beispiels 3 in 25 ml Tetrahydrofuran wurden 2 ml (5 Äquivalente) LiOH 1 N gegeben. Die Lösung wurde bei 50°C für 30 Minuten gerührt. Um die Reaktion zu beenden, wurden 2 ml 1 N NaOH hinzugegeben und die Lösung wurde 1 Stunde bei 50°C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rest mit Wasser verdünnt und die wässrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 5,4 ml HCl N behandelt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und in Vakuum verdampft, um einen Feststoff zu gewinnen, der aus Diisopropylether rekristallisiert wurde, um 230 mg des Beispiels 4 als weißen Feststoff zu ergeben (72% Ausbeute), Schmelzpunkt = 122°C. MS m/z 429 (M+1).

Bindungstest:

[0065] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, an hPPAR gamma, hPPARalpha oder PPARdelta zu binden unter Verwendung eines Szintillisierungs-Annäherungstests (SPA) getestet. Die PPAR-Liganden bindende Domäne (LBD) wurde in *E. coli* als polyHis-tag-Fusionsproteine exprimiert und gereinigt. Die LBD wurde dann mit Biotin markiert und auf Streptavidin-modifizierten Szintillations-Annäherungskügelchen immobilisiert. Die Kügelchen wurden dann mit einer konstanten Menge des geeigneten Radioliganden (^3H -BRL 49653 für PPAR-gamma radioaktiv markiert 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutansäure für hPPAR alpha (siehe WO 00/08002) und markiertem GW 2433 für PPAR delta (siehe Brown, P. J et al. Chem. Biol. 1997, 4, 909–918 bezüglich der Struktur und Synthese dieses Liganden) und verschiedenen Konzentrationen der Testverbindung inkubiert, und nach Äquilibrierung wurde die radioaktive Bindung an die Kügelchen mit einem Szintillationsmessgerät gemessen. Die Menge der nicht-spezifischen Bindung, wie durch Kontrollwells, die 50 μM des entsprechenden nichtmarkierten Liganden untersucht wurde, wurden von jedem Datenpunkt abgezogen. Für jede getestete Verbindung wurden Grafiken der Ligandenkonzentration gegenüber CPM des gebundenen Radioliganden erstellt und die erhaltenen K_1 -Werte wurden von nicht-linearen "least Squares fit" der Daten abgeschätzt, wobei eine einfache kompetitive Bindung vorausgesetzt wurde. Die Details dieses Tests sind an einem anderen Ort beschrieben worden (siehe Blanchard, S. G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma

Ligand Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112–119).

Transfektionstest:

[0066] Die folgenden Liganden wurden für den Transfektionstest, der unten beschrieben ist, hergestellt:

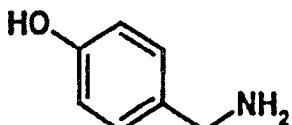
(i) 2-{2-Methyl-4-[{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl}sulfanyl]phenoxy}essigsäure.

[0067] Diese Verbindung wurde als PPARdelta-Referenz in den Transfektionstests, die unten beschrieben sind, verwendet und wurde gemäß dem in WO200100603-A1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

(ii) 2-Methyl-2-[4-{[(4-methoxy-2-[4-trifluormethylphenyl]thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl}-phenoxy]1propionsäure.

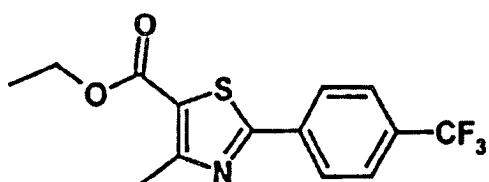
[0068] Diese Verbindung wurde als PPAR alpha-Referenz in dem Transfektionsassay, der unten beschrieben ist, verwendet, und wurde gemäß dem Verfahren, das in WO200140207-A1 beschrieben ist, hergestellt (und unten reproduziert ist)

Zwischenprodukt (a):



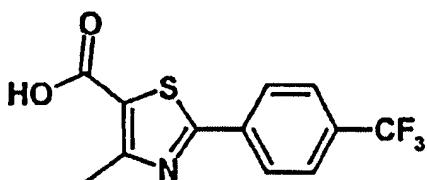
[0069] Das gleiche Verfahren wie in Stout, D. M. J. Med. Chem. 1983, 26(6), 808–13. Zu 4-Methoxybenzylamin (25 g, 0,18 mol; Aldrich) wurden 46% HBr in H₂O (106 ml, 0,9 mol; Aldrich) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht im Rückfluss gehalten, und dann wurde die Reaktion auf 0°C abgekühlt, und auf pH 7 langsam mit KOH_(s) neutralisiert. Die Reaktion wird für ungefähr 30 Minuten Röhren gelassen, und dann wird der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Der Feststoff wurde in warmem MeOH wieder gelöst, filtriert und die Lösung wurde abgekühlt, um 19 g (85%) des Zwischenprodukts 1 hervorzu bringen. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,0 (bs, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (bs, 2H).

Zwischenprodukt (b):



[0070] Eine Lösung aus Ethyl-2-chloracetoacetat (35,3 g, 29,7 ml, 0,21 mol) und 4-(Trifluormethyl)thiobenzamid (44 g, 0,21 mol) in EtOH (300 ml) wurden über Nacht im Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Das Endprodukt (Zwischenprodukt (b)) wurde aus einem Minimum an MeOH rekrystallisiert, um 40 g (59%) des Endproduktes als weißen Feststoff hervorzu bringen. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

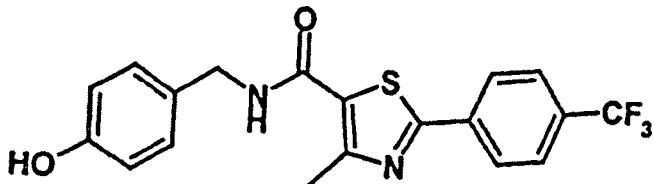
Zwischenprodukt (c):



[0071] Zu Zwischenprodukt (b) (1,84 g, 5,8 mmol) in THF wurde 1 N LiOH (6 ml, 6 mmol) gegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr 3 Stunden wurde die Reaktion mit 1 N HCl neutralisiert, mit 3 × 100 ml EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 1,5 g (89%) Zwischenprodukt (b) als weißen Feststoff zu ergeben. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 13,55

(bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).

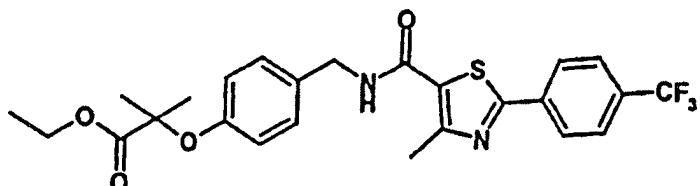
Zwischenprodukt (d):



[0072] Zum Zwischenprodukt (c) (1 g, 7 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) wurde HOBT (565 mg, 4,2 mmol; Aldrich), EDC (800 mg, 4,2 mmol; Aldrich) und Zwischenprodukt 1 (860 mg, 7 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, mit H_2O behandelt und mit 3×100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden zusammengegeben und mit 1 N HCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und verdampft, um eine Mischung zu ergeben (N-substituiert und N/O-substituiert). Die Mischung wurde in MeOH gelöst und mit 1 N NaOH behandelt. Die Reaktion wurde 18 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, in CH_2Cl_2 gelöst, mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rest wurde chromatographisch aufbereitet ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1), um 610 mg (47%) des Zwischenprodukts 6 als weißen Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,30 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,6 (s, 3H).

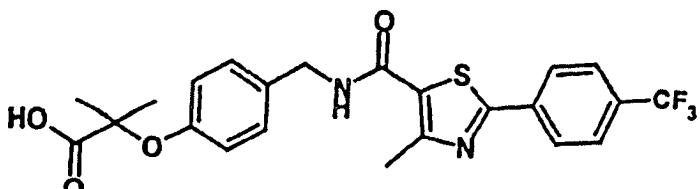
Zwischenprodukt (e):

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethyl ester



[0073] Zu Zwischenprodukt (d) (710 mg, 1,81 mmol) in DMF (50 ml) wurde K_2CO_3 (275 mg, 1,99 mmol) gegeben, gefolgt von Ethyl-2-brom-2-methylpropanat (280 μl , 1,91 mmol; Aldrich) und die Reaktion wurde auf 80°C erwärmt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde mit Wasser (200 ml) behandelt, mit 3×50 ml CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographisch aufbereitet ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1), um 680 mg (77%) des Beispiels 1 als klares Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure



[0074] Zu Zwischenprodukt(e) (680 mg, 1,39 mmol) in MeOH wurde 1 N NaOH (1,6 ml, 1,6 mmol) gegeben und die Reaktion wurde bei 60°C gerührt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde mit 1 N HCl behandelt, mit 3×20 ml THF extrahiert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. 500 mg (75%) der Titelverbindung wurden als weißer Feststoff aus einem Minimum CH_2Cl_2 und Pentan präzipitiert. Schmelzpunkt: Änderung der Form zwischen 60 bis 70°C ; LC/MS (m/z): 477,22 (100% AP-), 479,12 (100%, AP+); Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 5,71 (57,73), H 4,56 (4,42), N 5,77 (5,85), S 6,15 (6,70).

(iii) 5-[4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion

[0075] Diese Verbindung wurde als PPAR gamma-Referenz in dem unten beschriebenen Transfektionstest verwendet und wurde gemäß dem Verfahren hergestellt, das in J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977 beschrieben ist.

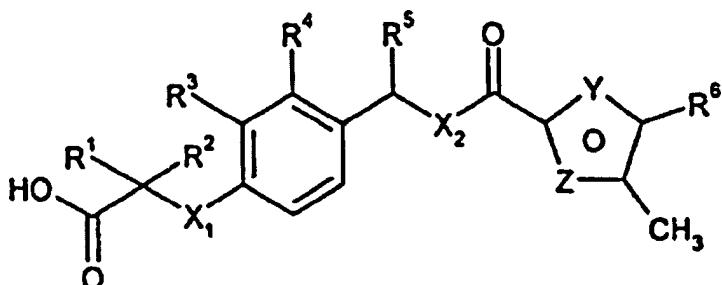
[0076] Verbindungen wurden auf ihre funktionelle Leistung in Transienten-Transfektionsassays CV-1-Zellen auf ihre Fähigkeit, die PPAR-Subtypen (Transaktivierungstest) zu aktivieren, durchmustert. Ein zuvor beschriebenes chimäres Rezeptorsystem wurde benutzt, um einen Vergleich der relativen transkriptionellen Aktivität der Rezeptorsubtypen am gleichen Zielgen zu ermöglichen, und um die endogene Rezeptoraktivierung aus einer Verkomplizierung der Interpretation der Ergebnisse zu verhindern. Siehe z. B. Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953–6. Die Liganden bindenden Domänen des Maus- und Mensch-PPAR alpha, PPAR gamma und PPAR delta wurden jeweils an die Hefetranskriptionsfaktor GAL4-DNA-Bindungsdomäne fusioniert. CV-1-Zellen wurden transient mit Expressionsvektoren der entsprechenden PPAR-Chimären zusammen mit einem Reporterkonstrukt transfiziert, das fünf Kopien der GAL4 DNA-Bindungsstelle enthält, welche die Expression der sezernierten Plazenta-alkalischen Phosphatase (SPAP) und von β-Galactosidase antreibt. Nach 16 Stunden wurde das Medium gegen DME-Medium ausgetauscht, das mit 10% delipidiertem fötalem Kälberserum und der Testverbindung in einer geeigneten Konzentration ergänzt war. Nach zusätzlichen 24 Stunden wurden Zellextrakte hergestellt und auf die alkalische Phosphatase und β-Galactosidaseaktivität getestet. Die alkalische Phosphataseaktivität wurde bezüglich der Transfektionseffizienz unter Verwendung der β-Galactosidaseaktivität als internem Standard korrigiert (siehe z. B. Kliewer, S. A., et. al. Cell 83, 813–819 (1995)). Rosiglitazon (BRL 49653) wurde als Positivkontrolle in dem hPPAR gamma-Test verwendet. Die Positivkontrolle in den hPPAR alpha-Tests waren 2-(2-Methyl-3-[3-{3-(4-cyclohexylamino)-[6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)][1,3,5]triazin-2-ylamino}propyl]phenyl thio)-2-methylpropionsäure. Die Positivkontrolle für PPAR delta-Tests war 2-{2-Methyl-4-[({4-methyl-2-[trifluoromethyl]phenyl}-1,3-thiazol-5-yl)methyl}sulfanyl]phenoxy}essigsäure.

[0077] Aktivitäten der drei hPPAR-Subtypen werden in der untenstehenden Tabelle bezüglich der am meisten bevorzugten Verbindungen beschrieben und sind nanomolar.

Beispiel	EC ₅₀ nM HPPARα	EC ₅₀ nM HPPARδ	EC ₅₀ nM HPPARγ
2	5	8740	700
4	61	10000	5882

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und C₁₋₆-Alkylester davon



worin

X₁ O darstellt;

R¹ und R² Methyl sind;

R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, Halogen, -CH₃ und -OCH₃ darstellen;

R⁵ H darstellt;

X₂ NH darstellt;

Z N ist und Y O ist;

R⁶ Phenyl darstellt und gegebenenfalls durch ein oder mehr Halogene CF₃, ein gerades oder verzweigtes C₁₋₆-Alkyl (gegebenenfalls substituiert mit Halogen) substituiert ist.

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin einer aus R³ und R⁴ H ist.
3. Eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 2, worin R³ und R⁴ beide H sind.
4. Eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin R⁶ Phenyl ist.
5. Eine Verbindung gemäß Anspruch 4, worin R⁶ monosubstituiert ist.
6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 5, worin R⁶ in der para-Position monosubstituiert ist.
7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 6, wobei der Substituent F, CF₃, Methyl oder Ethyl ist.
8. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethylester.
2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure-ethylester.

Mehr bevorzugte Verbindungen der Erfindung schließen ein:
2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure.
Eine besonders bevorzugte Verbindung ist 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure.

9. 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure.
10. Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung in der Therapie.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, weiter umfassend ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen Träger.
13. Verwendung einer Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von hPPAR alpha-Erkrankungen oder Bedingungen.
14. Verwendung gemäß Anspruch 13, wobei die hPPAR alpha-vermittelte Erkrankung oder Bedingung Dyslipidämie, Syndrom X, Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes Mellitus Typ II, Diabetes Typ I, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Fettsucht, Anorexia bulimia und anorexia nervosa ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen