



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 19 595 T2** 2008.01.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 353 662 B1**
 (21) Deutsches Aktenzeichen: **602 19 595.0**
 (86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/01814**
 (96) Europäisches Aktenzeichen: **02 703 196.2**
 (87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/058690**
 (86) PCT-Anmeldetag: **22.01.2002**
 (87) Veröffentlichungstag
 der PCT-Anmeldung: **01.08.2002**
 (97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.10.2003**
 (97) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**
 (47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/16** (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/416A (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
265380 P **26.01.2001** **US**
264552 P **26.01.2001** **US**

(73) Patentinhaber:
Chugai Seiyaku K.K., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:
Schieber · Farago, 80538 München

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

(72) Erfinder:
ARRHENIUS, Thomas Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; CHEN, Mi Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121,

US; CHENG, Jie Fei Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; HARAMURA, Masayuki Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; HUANG, Yujin Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; NADZAN, Alex Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; TITH, Sovouthy Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; WALLACE, David Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; ZHANG, Lin Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; BROWN, Steve Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; HARMON, Charles Chugai Biopharmaceuticals Inc., San Diego, CA 92121, US; LOPASCHUK, Gary, Edmonton, Alberta, T6R 1H4, CA; DYCK, Jason, Sherwood Park, Alberta T8B 1A4, CA

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN MIT MALONYL COA-DECARBOXYLASE-INHIBITOREN**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen und die Verwendungen davon in der Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe, das Management und die Behandlung von bestimmten Krankheiten, die durch die Hemmung des Enzyms Malonyl-Coenzym A Decarboxylase (Malonyl-CoA Decarboxylase, MCD) beeinflusst werden, durch die Verabreichung einer Zusammensetzung, die als einen aktiven Inhaltsstoff eine Verbindung gemäß Formel I enthält. Insbesondere betrifft die Erfindung neue Verbindungen und die Verwendungen davon für die Prophylaxe, das Management und die Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes, Azidose, Krebs, und Fettleibigkeit durch die Verabreichung einer Verbindung, welche die Aktivität der Malonyl-Coenzym A Decarboxylase hemmt.

Hintergrund

[0002] Malonyl-CoA ist ein wichtiges metabolisches Intermediat, das durch das Enzym Acetyl CoA Carboxylase (ACC) in dem Körper gebildet wird. In der Leber, den Adipozyten und anderen Geweben ist Malonyl-CoA ein Substrat für die Fettsäure-Synthase (FAS). ACC und Malonyl-CoA werden in Skelettmuskel- und Herzmuskelgeweben gefunden, wo die Fettsäure-Synthase-Spiegel niedrig sind. Das Enzym Malonyl-CoA Decarboxylase (MCD, EC 4.1.1.9) katalysiert die Umwandlung von Malonyl-CoA in Acetyl-CoA und reguliert dadurch die Malonyl-CoA-Spiegel. Die MCD-Aktivität wurde in einer breiten Anordnung von Organismen beschrieben, einschließlich Prokaryonten, Vögeln, und Säugetieren. Es wurde gereinigt aus den Bakterien *Rhizobium trifolii* (An et al., *J. Biochem. Mol. Biol.* 32:414-418 (1999)), den Speicheldrüsen von Wasservögeln (Buckner et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 177:539 (1976); Kim und Kolattukudy *Arch. Biochem. Biophys.* 190:585 (1978)), Ratten-Leber-Mitochondrien (Kim und Kolattukudy, *Arch. Biochem. Biophys.* 190:234 (1978)), Ratten-Brustdrüsen (Kim und Kolattukudy, *Biochim. Biophys. Acta* 531:187 (1978)), Ratten-Pankreas β -Zellen (Voilley et al., *Biochem. J.* 340:213 (1999)) und Gänsen (*Anser anser*) (Jang et al., *J. Biol. Chem.* 264:3500 (1989)). Die Identifizierung von Patienten mit MCD-Mangel führte zu der Klonierung eines menschlichen Gens, das homolog ist zu Gänse- und Ratten-MCD-Genen (Gao et al., *J. Lipid. Res.* 40:178 (1999)); Sacksteder et al., *J. Biol. Chem.* 274 24461 (1999); FitzPatrick et al., *Am. J. Hum. Genet.* 65:318 (1999)). Eine einzelne menschliche MCD mRNA wird beobachtet durch Northern Blot Analyse. Die höchsten mRNA-Expressionsspiegel werden in Muskel- und Herzgeweben gefunden, gefolgt von Leber, Niere und Pankreas, mit detektierbaren Mengen in allen anderen Geweben, die untersucht wurden.

[0003] Malonyl-CoA ist ein potenter endogener Inhibitor der Carnitin-Palmitoyltransferase-I (CPT-I), ein Enzym, das essenziell ist für den Metabolismus von langkettigen Fettsäuren. CPT-I ist das Geschwindigkeitsbegrenzende Enzym in der Fettsäure-Oxidation und katalysiert die Bildung von Acyl-Carnitin, welches aus dem Zytosol durch die Mitochondrien-Membranen durch Acyl-Carnitin-Translokase transportiert wird. Innerhalb der Mitochondrien werden die langkettigen Fettsäuren zurück zu der CoA-Form überführt, durch ein komplementäres Enzym, CPT-II, und in den Mitochondrien tritt Acyl-CoA in den β -Oxidationsweg ein, was Acetyl-CoA erzeugt. In der Leber kommen hohe Spiegel an Acetyl-CoA vor, zum Beispiel nach einer Mahlzeit, was zu erhöhten Malonyl-CoA-Spiegeln führt, welche CPT-I hemmen, wodurch der Fett-Metabolismus verhindert wird und die Fett-Synthese begünstigt wird. Umgekehrt begünstigen niedrige Malonyl-CoA-Spiegel den Fettsäure-Metabolismus, indem der Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien erlaubt wird. Somit ist Malonyl-CoA ein zentraler Metabolit, der eine Schlüsselrolle spielt bei der Einstellung des Gleichgewichts von Fettsäure-Synthese und Fettsäure-Oxidation (Zammit, *Biochem. J.* 343:5050-515 (1999)). Jüngste Arbeiten zeigen, dass MCD in der Lage ist, sowohl zytoplasmatische als auch mitochondriale Malonyl-CoA-Spiegel zu regulieren [Alam und Saggerson, *Biochem. J.* 334:233-241 (1998); Dyck et al., *Am. J. Physiology* 275:H2122-2129 (1998)].

[0004] Obwohl Malonyl-CoA in Muskel- und Herzgeweben vorhanden ist, wurden nur geringe Spiegel an FAS in diesen Geweben detektiert. Es wird geglaubt, dass die Rolle von Malonyl-CoA und MCD in diesen Geweben die ist, den Fettsäure-Metabolismus zu regulieren. Dies wird erreicht über die Malonyl-CoA-Hemmung von Muskel (M)- und Leber (L)-Isoformen von CPT-I, welche durch unterschiedliche Gene kodiert werden (McGarry und Brown, *Eur. J. Biochem.* 244:1-14 (1997)). Die Muskel-Isoform ist empfindlicher gegenüber Malonyl-CoA-Hemmung (IC_{50} 0,03 μ M) als die Leber-Isoform (IC_{50} 2,5 μ M). Die Malonyl-CoA-Regulierung von CPT-I wurde in der Leber, dem Herzen, dem Skelettmuskel und pankreatischen β -Zellen beschrieben. Zusätzlich wurde auch Malonyl-CoA-empfindliche Acyl-CoA-Transferase-Aktivität, die in Mikrosomen vorhanden ist beschrieben, vielleicht als Teil eines Systems, das Acylgruppen in das endoplasmatische Retikulum überführt (Fraser et al., *FEBS Lett.* 446:69-74 (1999)).

[0005] Kardiovaskuläre Krankheiten: Das gesunde menschliche Herz verwendet verfügbare metabolische Substrate. Wenn Blut-Glucose-Spiegel hoch sind, liefern die Aufnahme und der Metabolismus von Glucose die Hauptquelle an Kraftstoff für das Herz. In dem Zustand des Fastens werden durch Fettgewebe Lipide bereitgestellt, und die Fettsäure-Aufnahme und der Metabolismus in dem Herzen regulieren den Glucose-Metabolismus herunter. Die Regulierung des intermediären Metabolismus durch Serum-Spiegel von Fettsäure und Glucose umfasst den Glucose-Fettsäure-Zyklus (Randle et al., *Lancet*, 1:785-789 (1963)). Unter ischämischen Bedingungen reduziert die eingeschränkte Sauerstoff-Zufuhr sowohl die Fettsäure- als auch die Glucose-Oxidation und reduziert die Menge an ATP, welches durch oxidative Phosphorylierung in den Herzgeweben produziert wird. In der Abwesenheit von ausreichend Sauerstoff erhöht sich die Glycolyse in einem Versuch, ATP-Spiegel aufrecht zu erhalten, und ein Aufbau von Laktat und ein Abfall des intrazellulären pH resultiert. Energie wird verbraucht bei der Aufrechterhaltung des Ionen-Gleichgewichts, und ein Myozyten-Zelltod tritt auf als ein Ergebnis der Gewebe-Ansäuerung, abnormal niedrigen ATP-Spiegeln und einer gestörten zellulären Osmolarität. Zusätzlich phosphoryliert AMPK, welches während Ischämie aktiviert wird, ACC und inaktiviert es somit. Die Gesamt-Malonyl-CoA-Spiegel des Herzens fallen ab, die CPT-I-Aktivität wird deshalb erhöht und die Fettsäure-Oxidation wird gegenüber der Glukose-Oxidation begünstigt. Die nützlichen Effekte der metabolischen Modulatoren im Herzgewebe sind die erhöhte Effizienz des ATP/Mol-Sauerstoffs für Glukose verglichen mit Fettsäuren und noch wichtiger, die erhöhte Kopplung der Glycolyse an die Glukose-Oxidation, was zu der Netto-Reduktion der Protonen-Last in dem ischämischen Gewebe führt.

[0006] Eine Zahl von klinischen und experimentellen Studien zeigt an, dass die Verschiebung des Energie-Metabolismus in den Herzen in Richtung der Glucose-Oxidation eine wirksamer Ansatz zur Verminderung der Symptome ist, die mit kardiovaskulären Krankheiten in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel, aber nicht beschränkt auf, Myokardischämie (Hearse, "Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management", Science Press). Verschiedene klinisch geprüfte antianginöse Arzneistoffe einschließlich Perhexilin und Amiodaron hemmen die Fettsäure-Oxidation über die Hemmung von CPT-I (Kennedy et al., *Biochem. Pharmacology*, 52:273 (1996)). Die antianginösen Arzneistoffe Ranolazin und Trimetazidin haben gezeigt, dass sie die Fettsäure- β -Oxidation hemmen (McCormack et al., *Genet. Pharmac.* 30:639 (1998), Pepine et al., *Am. J. Cardiology* 84:46 (1999)). Bei Trimetazidin wurde gezeigt, dass es spezifisch die langkettige 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase hemmt, ein grundlegender Schritt in der Fettsäure-Oxidation (Kantor et al., *Circ. Res.* 86:580-588 (2000)). Dichloracetat erhöht die Glucose-Oxidation durch Stimulierung des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes und verbessert die Herzfunktion in solchen Patienten mit Koronar-Arterien-Erkrankungen (Wargovich et al., *Am. J. Cardiol.* 61:65-70 (1996)). Die Hemmung der CPT-I-Aktivität durch die erhöhten Malonyl-CoA-Spiegel mit MCD-Inhibitoren würde nicht nur zu einem neuen, sondern auch zu einem viel sichereren Verfahren führen, verglichen mit anderen bekannten CPT-I-Inhibitoren geringer Molekülgröße, für die Prophylaxe und die Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten.

[0007] Die meisten Schritte, die in die Glycerol-Lipid-Synthese involviert sind, treten auf der zytosolischen Seite der endoplasmatischen Retikulum-(ER)-Membran der Leber auf. Die Synthese von Triacyl-Glycerol (TAG), das auf die Sekretion innerhalb des ER abzielt aus Diacylglycerol (DAG) und Acyl-CoA, ist abhängig von dem Acyl-CoA-Transport durch die ER-Membran. Dieser Transport ist abhängig von einer Malonyl-CoA-empfindlichen Acyl-CoA-Transferase-Aktivität (Zammit, *Biochem. J.* 343:505 (1999) Abo-Hashema, *Biochem.* 38:15840 (1999) und Abo-Hashema, *J. Biol. Chem.* 274:35577 (1999)). Die Hemmung der TAG-Biosynthese durch einen MCD-Inhibitor kann das Blut-Lipid-Profil verbessern und dadurch den Risiko-Faktor für Koronar-Arterien-Erkrankungen von Patienten reduzieren.

[0008] Diabetes: Zwei metabolische Komplikationen, die am häufigsten mit Diabetes in Zusammenhang stehen, sind die hepatische Überproduktion von Keton-Körpern (bei NIDDM) und die Organ-Toxizität, die mit anhaltend erhöhten Spiegeln von Glukose assoziiert sind. Die Hemmung der Fettsäure-Oxidation kann Blut-Glukose-Spiegel regulieren und einige Symptome von Typ-II-Diabetes verbessern. Die Malonyl-CoA-Hemmung von CPT-I ist der wichtigste regulatorische Mechanismus, der die Geschwindigkeit der Fettsäure-Oxidation während des Beginns des hypoinsulinämischen, hyperglucagonämischen Stadiums steuert. Verschiedene irreversible und reversible CPT-I-Inhibitoren wurden auf ihre Fähigkeit hin bewertet, Blut-Glukose-Spiegel zu kontrollieren und sie sind alle ausnahmslos blutzuckersenkend (Anderson, *Current Pharmaceutical Design* 4:4 (1998)). Ein Leberspezifischer und reversible CPT-I-Inhibitor, SDZ-CPI-975, senkt die Glukose-Spiegel in normalen, 18-Stunden nüchternen, nicht menschlichen Primaten und Ratten signifikant ohne eine kardiale Hypertrophie zu induzieren (Deems et al., *Am. J. Physiology* 274:R524 (1998)). Malonyl-CoA spielt eine signifikante Rolle als ein Maß der relativen Verfügbarkeit von Glukose und Fettsäure in pankreatischen β -Zellen, und verknüpft somit den Glucose-Metabolismus mit dem zellulären Energie-Status und der Insulin-Sekretion. Es wurde gezeigt, dass Insulin-Sekretions-anregende Mittel die Malonyl-CoA-Konzentration in β -Zellen erhöhen (Prentki et al., *Diabetes* 45:273 (1996)). Die direkte Behandlung von Diabetes mit CPT-I-Inhibitoren hat jedoch

zu Mechanismus-basierten hepatischen und Myokard-Toxizitäten geführt. MCD-Inhibitoren, welche CPT-I durch den Anstieg seines endogenen Inhibitors, Malonyl-CoA, hemmen, sind somit sicherer und verglichen mit CPT-I-Inhibitoren für die Behandlung von diabetischen Erkrankungen überlegen.

[0009] Krebs: Von Malonyl-CoA wurde vorgeschlagen, dass es ein potenzieller Mediator von Cytotoxizität ist, welche durch die Fettsäure-Synthase-Hemmung in menschlichen Brustkrebszellen und Xenografts induziert wird (Pizer et al., Cancer Res. 60:213 (2000)). Es wurde herausgefunden, dass die Hemmung der Fettsäure-Synthase unter Verwendung Anti-Tumor antibiotischen Cerulenin oder eines synthetischen Analogs C75 deutlich die Malonyl-CoA-Spiegel in Brust-Karzinom-Zellen erhöht. Auf der anderen Seite zeigt der Fettsäure-Synthase-Hemmer, TOFA (5-(Tetradecyloxy)-2-furancarbonsäure), welcher nur auf dem Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC)-Level hemmt, keine Anti-Tumor-Aktivität, während das Malonyl-CoA-Niveau gleichzeitig auf 60 % der Kontrolle vermindert wird. Es wird geglaubt, dass der erhöhte Malonyl-CoA-Level verantwortlich ist für die Anti-Tumor-Aktivität dieser Fettsäure-Synthase-Hemmer. Die Regulierung von Malonyl-CoA-Spiegeln unter Verwendung von MCD-Inhibitoren stellt somit eine wertvolle therapeutische Strategie für die Behandlung von Krebs-Erkrankungen dar.

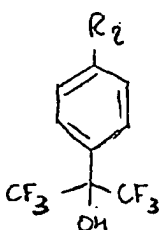
[0010] Fettleibigkeit: Es wird vorgeschlagen, dass Malonyl-CoA eine Schlüsselrolle spielen kann in der Appetit-Signalübertragung in dem Gehirn über die Hemmung des Neuropeptid-Y-Wegs (Loftus et al., Science 288: 2379 (2000)). Systemische oder intrazerebroventrikuläre Behandlung von Mäusen mit dem Fettsäure-Synthase (FAS) Inhibitor Cerulenin oder C75 führte zu der Hemmung der Nahrungsaufnahme und zu dramatischen Gewichtsverlust. Es wurde herausgefunden, dass C75 die Expression des prophagischen Signal-Neuropeptids Y in dem Hypothalamus hemmte, und in einer Leptin-unabhängigen Art und Weise wirkte, die durch Malonyl-CoA vermittelt zu sein scheint. Deshalb stellt die Kontrolle von Malonyl-CoA-Spiegeln durch die Hemmung von MCD einen neuen Ansatz zur Prophylaxe und Behandlung von Fettleibigkeit bereit.

[0011] WO0054759 offenbart, unter anderem, substituiertes (CF₃)₂ (OH)C-Phenyl, nützlich für die Modulierung der Effekte von Leber-X-Rezeptoren (LXRs) in einer Zelle. Leber-X-Rezeptoren (LXRs) wurden als Schlüsselkomponenten in der Cholesterolemie identifiziert. Die Verbindungen und Zusammensetzungen, die in WO0054759 offenbart sind, sind nützlich sowohl als diagnostische Indikatoren der LXR-Funktion als auch als pharmakologisch aktive Wirkstoffe. Diese Verbindungen und Zusammensetzungen finden spezielle Verwendung in der Behandlung von Krankheits-Zuständen, die mit dem Cholesterolemie-Metabolismus in Zusammenhang stehen, insbesondere Atherosklerose und Hypercholesterolemie.

Zusammenfassung der Erfindung

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen und die Verwendungen davon in der Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe, das Management und die Behandlung von metabolischen Krankheiten und Erkrankungen bereit, die durch MCD-Hemmung moduliert werden, durch die Verabreichung einer Verbindung gemäß Formel I. Insbesondere sind diese Verwendungen und die pharmazeutische Zusammensetzung, die solche Verbindungen enthält, in der Prophylaxe, dem Management und der Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes, Azidose, Krebs und Fettleibigkeit indiziert.

[0013] Gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung die Verabreichung einer Verbindung, wie durch die folgende Formel dargestellt:



in einem pharmazeutisch verträglichen Träger, worin W wie unten definiert ist.

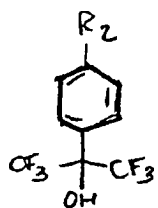
[0014] Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, werden bestimmte Verbindungen durch ein neues Verfahren hergestellt, welches vollständiger unten beschrieben ist.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0015] Die ausführliche Beschreibung der Erfindung, die folgt, soll nicht erschöpfend sein oder die Erfindung

auf die genauen offenbaren Details einschränken. Sie wurde gewählt und beschrieben, um die Details der Erfindung für andere, die im Fachgebiet bewandert sind, am besten zu erklären.

die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung, wie durch die folgende Formel dargestellt:



worin

R_2 $NR_3C(O)NR_4R_5$, NR_3COR_4 ist;

R_3 ist gerades oder verzweigtes Alkyl, substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl, zyklisches Alkyl, substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl, oder Alkenyl, substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl;

R_4 ist Wasserstoff, gerades oder verzweigtes Alkyl, welches substituiert sein kann, zyklisches Alkyl, welches substituiert sein kann, oder Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, oder kann einen Ring bilden aus fünf bis sieben Gliedern mit R_5 oder R_3 ;

R_5 ist Wasserstoff, gerades oder verzweigtes Alkyl, welches substituiert sein kann, zyklisches Alkyl, welches substituiert sein kann, oder Alkenyl, Aryl, oder Heteroaryl, oder kann einen Ring bilden aus fünf bis sieben Gliedern mit R_3 oder R_4 ;

seine entsprechenden Enantiomere, Diastereoisomere oder Tautomere;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Definitionen

[0016] Wie hierin verwendet, bedeutet "Alkyl" eine zyklische, verzweigte oder geradkettige chemische Gruppe, die nur Kohlenstoff und Wasserstoff enthält, wie zum Beispiel Methyl, Pentyl und Adamantyl. Alkylgruppen können unsubstituiert oder substituiert sein mit einem oder mehreren Substituenten, zum Beispiel Halogen, Alkoxy, Acyloxy, Amino, Amido, Cyano, Nitro, Hydroxyl, Mercapto, Carboxy, Carbonyl, Benzyloxy, Aryl, Heteroaryl oder eine andere Funktionalität die, wenn erforderlich zum Zweck der Erfindung mit einer Schutzgruppe, geeignet blockiert werden kann. Alkylgruppen können gesättigt oder ungesättigt sein (z.B., enthaltend $-C=C-$ oder $-C\equiv C-$ Untereinheiten) bei einer oder mehreren Positionen. Typischerweise umfassen Alkylgruppen 1 bis 12 Kohlenstoffatome, bevorzugt von 1 bis 10 und noch bevorzugter 1 bis 8 Kohlenstoffatome oder zyklische Gruppen, die drei bis acht Kohlenstoffe enthalten.

[0017] Wie hierin verwendet, bedeutet "Niederalkyl" eine Teilmenge von Alkyl und diese ist ein Kohlenwasserstoffsubstituent, der linear, zyklisch oder verzweigt ist. Bevorzugte Niederalkyle besitzen 1 bis ungefähr 6 Kohlenstoffe, die verzweigt oder linear sind und die zyklische Substituenten einschließen, jeder als Teil oder alle von ihrer Struktur sind. Beispiele von Niederalkyl schließen Butyl, Propyl, Isopropyl, Ethyl und Methyl ein. Ebenso bezeichnen Radikale, die die Terminologie "Nieder" verwenden, Radikale, vorzugsweise mit 1 bis ungefähr 6 Kohlenstoffen in dem Alkylanteil des Radikals.

[0018] Wie hierin verwendet, bedeutet "Amido" eine H-CON- oder Alkyl-CON-, Aryl-CON- oder Heterocycl-CON Gruppe, worin das Alkyl, Aryl oder Heterocyclgruppe wie hierin beschrieben sind.

[0019] Wie hierin verwendet, bedeutet "Aryl" ein substituiertes oder unsubstituiertes aromatisches Radikal, mit einem Einzelring (z.B., Phenyl) oder mehrfach kondensierten Ringen (z.B., Naphthyl oder Anthryl), welche wahlweise unsubstituiert oder substituiert sein können mit Amino, Cyano, Hydroxyl, Niederalkyl, Haloalkyl, Alkoxy, Nitro, Halo, Mercapto und anderen Substituenten und welche ein oder mehrere Heteroatome einschließen können oder nicht. Bevorzugtes carbozyklisches Aryl ist Phenyl. Der Ausdruck "Heteroaryl" wird klar in dem Ausdruck "Aryl" in Erwägung gezogen. Bevorzugt wird der Ausdruck Aryl, der einen Heterozyklus darstellt, bezogen auf "Heteroaryl", und der ein oder mehrere Heteroatom(e) hat. Bevorzugt werden monozyklische Heterozyklen von 5 oder 6 Gliedern. Deshalb ist ein bevorzugtes Heteroaryl eine monovalente ungesättigte aromatische Gruppe, mit einem Einzelring und hat mindestens ein Heteroatom, wie zum Beispiel N, O oder S, in dem Ring, der wahlweise unsubstituiert oder substituiert sein kann mit Amino, Cyano, Nitro, Hydroxyl, Alkyl, Haloalkyl, Alkoxy, Aryl, Halo, Mercapto, Oxo (somit wird ein Carbonyl gebildet) und andere Substituenten. Beispiele von Heteroaryl, schließen Thienyl, Pyridyl, Furyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiodiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Thiadiazolyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, Thiazolyl und andere ein.

[0020] In dieser Definition wird klar beabsichtigt, dass die Substitution von dem Arylring innerhalb des Bereichs dieser Erfindung ist. Wo Substitutionen auftreten, wird das Radikal substituiertes Aryl genannte. Bevorzugt ein bis drei, noch bevorzugter ein oder zwei und am meisten bevorzugt kommt ein Substituent auf dem Arylring vor. Bevorzugte Substitutionsmuster in den fünf-gliedrigen Ringen sind substituiert in der 2 Position bezüglich der Verbindung zu dem beanspruchten Molekül. Obwohl viele Substituenten nützlich sein werden, umfassen bevorzugte Substituenten, einschließlich denen, die in Arylverbindungen gewöhnlich gefunden werden, zum Beispiel Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halo, Haloalkyl, Mercapto und dergleichen.

[0021] Wie hierin verwendet, schließt "Amid" beide RNR'CO- (in dem Fall von R = Alkyl, Alkaminocarbonyl-) und RCONR'- (in dem Fall von R = Alkyl, Alkylcarbonylamino-) ein.

[0022] Wie hierin verwendet, schließt der Ausdruck "Ester" beide ROCO- (in dem Fall von R = Alkyl, Alkoxy-carbonyl-) und RCOO- (in dem Fall von R = Alkyl, Alkylcarbonyloxy-) ein.

[0023] Wie hierin verwendet, bedeutet "Acyl" eine H-CO- oder Alkyl-CO-, Aryl-CO- oder Heterocyclyl-CO-Gruppe, worin die Alkyl-, Aryl- oder Heterocyclylgruppe so wie hierin beschrieben ist. Bevorzugte Acyle enthalten ein Niederalkyl. Beispielhafte Alkylacylgruppen schließen Formyl, Acetyl, Propanoyl, 2-Methylpropanoyl, t-Butylacetyl, Butanoyl und Palmitoyl ein.

[0024] Wie hierin verwendet, ist "Halo" ein Chlor-, Brom-, Fluor- oder Jodatomradikal. Chlor, Brom und Fluor sind bevorzugte Halide. Der Ausdruck "Halo" zieht auch Ausdrücke in Erwägung, die manchmal als "Halogen" oder "Halid" bezeichnet sind.

[0025] Wie hierin verwendet, bedeutet "Haloalkyl" ein Kohlenwasserstoffsubstituent, der lineares oder verzweigtes oder zyklisches Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist substituiert mit Chlor-, Brom-, Fluor- oder Jodatom(en). Am meisten bevorzugt sind die Fluoralkyle, worin ein oder mehrere der Wasserstoffatome durch Fluor substituiert sein können. Bevorzugte Haloalkyle haben eine Länge von 1 bis ungefähr 5 Kohlenstoff. Noch bevorzugtere Haloalkyle haben 1 bis ungefähr 4 Kohlenstoffe und am meisten bevorzugt ist eine Länge von 1 bis 3 Kohlenstoffen. Der bewanderte Fachmann wird dann erkennen, dass, wie hierin verwendet "Haloalkylen" eine Diradikalvariante von Haloalkyl bedeutet, solche Diradikale können als Zwischenstücke zwischen Radikalen, anderen Atomen, oder zwischen dem Stammring und einer anderen funktionellen Gruppe wirken. Zum Beispiel ist der Binder CHF-CHF ein Haloalkylendiradikal.

[0026] Wie hierin verwendet, bedeutet "Heterocyclyl" heterozyklische Radikale, die gesättigt oder ungesättigt sind. Diese können substituiert oder unsubstituiert sein und sind an andere durch irgendeine verfügbare Valenz gebunden, vorzugsweise irgendein verfügbarer Kohlenstoff oder Stickstoff. Noch bevorzugter sind Heterozyklen von 5 oder 6 Gliedern. In sechs-gliedrigen nicht aromatischen monozyklischen Heterozyklen, sind die Heteroatom(e) gewählt aus ein bis zu drei von O, N oder S und worin der Heterozyklus fünf-gliedrig und nicht aromatisch ist, vorzugsweise wenn ein oder zwei Heteroatome gewählt sind aus O, N oder S.

[0027] Wie hierin verwendet, bedeutet "substituiertes Amino" ein Aminoradikal, welches substituiert ist durch ein oder zwei Alkyl-, Aryl- oder Heterocyclylgruppen, worin das Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl wie oben definiert sind.

[0028] Wie hierin verwendet, bedeutet "substituiertes Thiol" RS-Gruppe, worin R ein Alkyl, eine Aryl- oder eine Heterocyclylgruppe ist, worin das Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl wie oben definiert sind.

[0029] Wie hierin verwendet, bedeutet "Sulfonyl" ein AlkylSO₂, ArylSO₂ oder Heterocyclyl-SO₂ Gruppe, worin das Alkyl, Aryl oder Heterocyclyl wie oben definiert sind.

[0030] Wie hierin verwendet, bedeutet "Sulfamido" ein Alkyl-N-S(O)₂N-, Aryl-NS(O)₂N- oder Heterocyclyl-NS(O)₂N-Gruppe, worin die Alkyl-, Aryl- oder Heterocyclylgruppe wie hierin definiert sind.

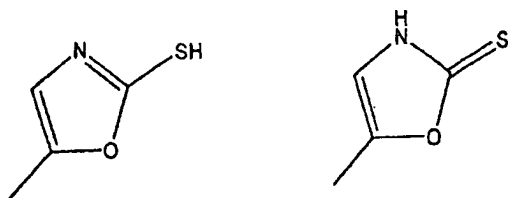
[0031] Wie hierin verwendet, bedeutet "Sulfonamido" eine Alkyl-S(O)₂N-, Aryl-S(O)₂N- oder Heterocyclyl-S(O)₂N-Gruppe, worin die Alkyl-, Aryl- oder Heterocyclylgruppe wie hierin definiert sind.

[0032] Wie hierin verwendet, bedeutet "Ureido" eine Alkyl-NCON-, Aryl-NCON- oder Heterocyclyl-NCON-Gruppe, worin die Alkyl-, Aryl- oder Heterocyclylgruppe wie hierin beschrieben sind.

[0033] Wie hierin verwendet, kann ein "Radikal" in dieser Beschreibung einen Ring mit einem anderen Radi-

kal bilden, wie hierin beschrieben. Wenn solche Radikale kombiniert werden, wird der bewanderte Fachmann verstehen, dass es in einem solchen Fall keine ungesättigten Valenzen gibt, aber dass spezifische Substitutionen, beispielsweise eine Bindung für einen Wasserstoff gemacht werden. Somit können bestimmte Radikale als ringbildend beschrieben werden. Der bewanderte Fachmann wird erkennen, dass solche Ringe gebildet werden können und hergestellt werden durch chemische Standardreaktionen, und es liegt im Verständnis des bewanderten Fachmanns sowohl solche Ringe und die Verfahren zu deren Bildung vorzusehen. Bevorzugte Ringe haben von 3–7 Glieder, noch bevorzugter 5 oder 6 Glieder. Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck "Ring" oder "Ringe", wenn durch die Kombination von zwei Radikalen gebildet, heterozyklische oder carbozyklische Radikale und solche Radikale können gesättigt, ungesättigt oder aromatisch sein. Zum Beispiel schließen bevorzugte heterozyklische Ringsysteme heterozyklische Ringe ein, wie zum Beispiel Morpholinyl, Piperidinyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl und Pyridyl.

[0034] Der Fachmann wird erkennen, dass einige Strukturen, die hierin beschrieben sind, Resonanz-Formen oder Tautomere von Verbindungen sein können, die lediglich durch andere chemische Strukturen dargestellt werden können, sogar wenn kinetisch, erkennt der Fachmann, dass solche Strukturen nur ein sehr kleiner Teil einer Probe von solchen Verbindungen sind. Solche Verbindungen sollen klar innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung liegen, obwohl solche Resonanz-Formen oder Tautomere hierin nicht dargestellt sind. Zum Beispiel stellen die obigen Unterstrukturen klar das selbe Radikal dar, und eine Bezugnahme auf das eine beinhaltet klar das andere.



[0035] Verbindungen und Zusammensetzungen hierin beinhalten auch spezifisch pharmazeutisch verträgliche Salze, ob kationisch oder anionisch. Ein "pharmazeutisch verträgliches Salz" ist ein anionisches Salz, das an jeder sauren (zum Beispiel Carboxyl) Gruppe gebildet wird, oder ein kationisches Salz, das an jeder basischen (zum Beispiel Amino) Gruppe gebildet wird. Viele solche Salze sind im Fachgebiet bekannt, wie beschrieben in der Welt-Patent-Veröffentlichung 87/05297, Johnston et al., veröffentlicht am 11. September 1987. Bevorzugte Gegen-Ionen von Salzen, die an sauren Gruppen gebildet werden können, können Kationen von Salzen einschließen, wie zum Beispiel die Alkalimetall-Salze (wie zum Beispiel Natrium und Kalium) und Erdalkalimetall-Salze (wie zum Beispiel Magnesium und Kalzium) und organische Salze. Bevorzugte Salze, die an basischen Stellen gebildet werden können, schließen Anionen ein, wie zum Beispiel die Halogenide (wie zum Beispiel Chloridsalze). Natürlich ist der Fachmann sich bewusst, dass eine große Anzahl und Variation von Salzen verwendet werden kann, und es existieren Beispiele in der Literatur für entweder organische oder anorganische Salze, die in dieser Art nützlich sind.

[0036] Sofern die Verbindungen, die für diese Erfindung nützlich sind, optische Zentren enthalten können, haben "optisches Isomer" "Stereoisomer" "Enantiomer" "Diastereomer" auf die hierin Bezug genommen wird, die Bedeutungen, die gemäß dem Stand der Technik anerkannt sind (siehe weiter Hawleys Condensed Chemical Dictionary, 11. Ausgabe), und sie sind in den beanspruchten Verbindungen eingeschlossen, ob als Razemate oder als ihre optischen Isomere, Stereoisomere, Enantiomere, Diastereomere.

[0037] Wie hierin verwendet, schließen "kardiovaskuläre Krankheiten" Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Koronar-Arterien-Erkrankung, Bluthochdruck, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Kammerflimmern, unter anderem ein, insbesondere kardiovaskuläre Ischämie, wie zum Beispiel Angina pectoris und solche Zustände, die behandelbar sind, durch Verschieben des Metabolismus innerhalb des kardiovaskulären Systems.

[0038] Wie hierin verwendet, bedeutet "metabolische Krankheit" Krankheiten in einem Säugetier, in welchem Störungen des Metabolismus, Ungleichgewichte im Metabolismus oder ein suboptimaler Metabolismus auftreten. Die metabolischen Krankheiten, wie hierin verwendet, ziehen auch eine Krankheit in Erwägung, die durch die Modulierung des Metabolismus behandelt werden kann, obwohl die Krankheit selbst durch eine spezifische Metabolismus-Blockierung bewirkt sein kann oder nicht. Insbesondere schließt eine solche metabolische Krankheit den Glukose- und Fettsäure-Oxidations-Weg ein. Noch genauer schließt eine solche metabolische Krankheit MCD ein, oder sie wird durch Spiegel von Malonyl-CoA moduliert. Auf alle diese Zustände wird hierin kollektiv als eine "MCD oder MCA-verwandte Krankheit" Bezug genommen.

Zusammensetzungen

[0039] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen folgendes:

- (a) eine sichere und therapeutisch wirksame Menge einer MCD-hemmenden Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutische Salz davon; und
- (b) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

[0040] Wie oben diskutiert, können vielzählige Krankheiten durch MCD-gezielte Therapie vermittelt werden. Somit sind die Verwendungen dieser Erfindung nützlich in der Therapie in Bezug auf Zustände, die diese MCD-Aktivität involvieren.

[0041] Dementsprechend wird die gewählte Verbindung, um solche Erkrankungen zu behandeln, in pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert für die Verwendung in der Prophylaxe, dem Management und der Behandlung dieser Zustände. Standardpharmazeutische Formulierungs-Techniken, wie zum Beispiel Tabletten, Kapseln und ähnliche, werden verwendet. Die Dosierformen werden durch bekannte Techniken hergestellt, zum Beispiel diejenigen, die in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, offenbart sind.

[0042] Eine "sichere und therapeutisch wirksame Menge" einer Verbindung, die in den vorliegenden Verwendungen verwendet werden kann, ist eine Menge, die wirksam ist, MCD an der/den Stelle(n) der Aktivität zu hemmen, in einer Person, einem Gewebe, oder einer Zelle, und vorzugsweise in einem Tier, noch bevorzugter in einem Säugetier, ohne übermäßige nachteilige Nebenwirkungen (wie zum Beispiel Toxizität, Reizung oder allergische Reaktion) in Übereinstimmung mit einem vernünftigen Nutzen-/Risiko-Verhältnis, wenn in der Art und Weise dieser Erfindung verwendet. Die spezifische "sichere und therapeutisch wirksame Menge" wird offensichtlich variieren mit solchen Faktoren, wie dem speziellen zu behandelnden Zustand, dem physischen Zustand des Patienten, der Dauer der Behandlung, der Natur der gleichzeitigen Therapie (falls vorhanden), der spezifischen zu verwendenden Dosierform, dem verwendeten Träger, der Löslichkeit der Verbindung darin und dem Dosis-Regime, das für die Zusammensetzung erwünscht ist.

[0043] Die Zusammensetzung, die für die vorliegende Erfindung nützlich ist, enthält die gewählte Verbindung, welche in einem pharmazeutisch verträglichen Träger verteilt ist. Der Ausdruck "pharmazeutisch verträglicher Träger", wie hierin verwendet, bedeutet einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoff-Verdünnungsmittel oder Verkapselungs-Substanzen, welche für die Verabreichung an ein Säugetier geeignet sind. Der Ausdruck "kompatibel", wie hierin verwendet, bedeutet, dass die Komponenten der Zusammensetzung in der Lage sind, mit der vorliegenden Verbindung vermengt zu werden, und miteinander, in einer solchen Art und Weise, dass es keine Wechselwirkung gibt, welche die pharmazeutische Wirksamkeit der Zusammensetzung unter üblichen Verwendungs-Situationen wesentlich vermindern würde. Pharmazeutisch verträgliche Träger müssen natürlich von ausreichend hoher Reinheit sein, und von ausreichend geringer Toxizität, um sie für die Verabreichung vorzugsweise an ein Tier, vorzugsweise ein Säugetier, das behandelt wird, geeignet zu machen.

[0044] Einige Beispiele für Substanzen, welche als pharmazeutisch verträgliche Träger oder Komponenten davon dienen können, sind Zucker, wie zum Beispiel Laktose, Glucose und Saccharose; Stärken, wie zum Beispiel Maisstärke und Kartoffelstärke; Zellulose und seine Derivate, wie zum Beispiel Natriumcarboxymethylzellulose, Ethylzellulose und Methylzellulose; pulverisiertes Tragacant; Malz; Gelatine; Talkum; feste Schmiermittel, wie zum Beispiel Stearinsäure und Magnesiumstearat; Kalziumsulfat; pflanzliche Öle, wie zum Beispiel Erdnussöl, Baumwollsamensöl, Sesamöl, Olivenöl, Maiskeimöl und Öl von Theobroma; Polyole, wie zum Beispiel Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und Polyethylenglycol; Alginsäure; Emulgatoren, wie zum Beispiel die TWEENS; Befeuchtungsmittel, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat; färbende Mittel; Geschmacksmittel; Tablettiermittel; Stabilisatoren; Antioxidanzien; Konservierungsmittel; Pyrogen-freies Wasser; isotonische Salzlösung; und Phosphatpuffer-Lösungen.

[0045] Die Wahl eines pharmazeutisch verträglichen Trägers, der zusammen mit der vorliegenden Verbindung verwendet werden soll, wird grundsätzlich bestimmt durch den Weg, durch welchen die Verbindung verabreicht werden soll.

[0046] Wenn die gewählte Verbindung injiziert werden soll, ist der bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Träger sterile physiologische Salzlösung, mit Blutkompatiblem Suspendier-Mittel, dessen pH auf ungefähr 7,4 eingestellt wurde. Insbesondere schließen pharmazeutisch verträgliche Träger für die systemische Verabreichung folgende ein: Zucker, Stärken, Zellulose und seine Derivate, Malz, Gelatine, Talkum, Kalziumsulfat,

pflanzliche Öle, synthetische Öle, Polyole, Alginsäure, Phosphatpuffer-Lösungen, Emulgatoren, isotonische Salzlösung und Pyrogen-freies Wasser. Bevorzugte Träger für die parenterale Verabreichung schließen Propylenglycol, Ethyloleat, Pyrrolidon, Ethanol und Sesamöl ein. Vorzugsweise umfasst der pharmazeutisch verträgliche Träger in Zusammensetzungen, die für diese Erfindung für die parenterale Verabreichung nützlich sind, mindestens ungefähr 90 Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung.

[0047] Die Zusammensetzungen, die für diese Erfindung nützlich sind, werden vorzugsweise in Einheits-Dosierform bereit gestellt. Wie hierin verwendet, ist eine "Einheits-Dosierform" eine Zusammensetzung dieser Erfindung, die eine Menge einer Verbindung enthält, die geeignet ist, für die Verabreichung an ein Tier, vorzugsweise ein Säugetier, in einer Einzel-Dosis, gemäß der guten medizinischen Praxis. (Die Herstellung einer einzelnen oder Einheits-Dosierform heißt jedoch nicht, dass die Dosierform einmal pro Tag oder einmal pro Therapie-Durchlauf verabreicht wird. Solche Dosierformen sollen einmal, zweimal, dreimal oder mehrmals am Tag verabreicht werden, und es wird erwartet, dass sie mehr als einmal während eines Therapie-Durchlaufs gegeben werden, obwohl eine einzelne Verabreichung nicht spezifisch ausgeschlossen ist. Der Fachmann wird erkennen, dass die Formulierung nicht spezifisch den gesamten Verlauf der Therapie ins Auge fasst, und das solche Entscheidungen denjenigen, die im Fachgebiet der Behandlung eher als der Formulierung bewandert sind, überlassen werden.) Diese Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise von ungefähr 5 mg (Milligramm), noch bevorzugter von ungefähr 10 mg bis ungefähr 1000 mg, noch bevorzugter bis ungefähr 500 mg, am meisten bevorzugt bis ungefähr 300 mg von der ausgewählten Verbindung.

[0048] Die Zusammensetzungen, die für diese Erfindung nützlich sind, können in jeder von einer Vielzahl von Formen vorliegen, geeignet (zum Beispiel) für die orale, nasale, rektale, topische (einschließlich transdermale), okulare, intrazerebrale, intravenöse, intramuskuläre oder parenterale Verabreichung. (Der bewanderte Fachmann wird anerkennen, dass orale und nasale Zusammensetzungen Zusammensetzungen umfassen, welche durch Inhalation verabreicht werden, und welche unter Verwendung von verfügbaren Methodiken hergestellt wurden). Abhängig von dem speziellen gewünschten Verabreichungs-Weg kann eine Vielzahl von pharmazeutisch verträglichen Trägern, die im Fachgebiet wohl bekannt sind, verwendet werden. Diese schließen feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Löslichkeits-Verstärker, Oberflächen-aktive Wirkstoffe und Verkapselungs-Substanzen ein. Wahlweise pharmazeutisch wirksame Materialien können eingeschlossen werden, welche keine wesentliche Wechselwirkung mit der inhibitorischen Wirksamkeit der Verbindung haben. Die Menge an Träger, die zusammen mit der Verbindung verabreicht wird, ist ausreichend, um eine praktische Menge an Material bereit zu stellen für die Verabreichung pro Einheits-Dosis der Verbindung. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellungen von Dosierformen, die in den Verfahren dieser Erfindung nützlich sind, sind in den folgenden Referenzen beschrieben, welche alle hierin durch die Bezugnahme eingeschlossen sind: Modern Pharmaceutics, Kapitel 9 und 10 (Banker & Rhodes, Herausgeber, 1979 (; Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); und Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2. Ausgabe (1976).

[0049] Verschiedene orale Dosierformen können verwendet werden, einschließlich solcher fester Formen, wie Tabletten, Kapseln, Granulate und Schüttpulver. Dieser oralen Formen umfassen eine sichere und wirksame Menge, üblicherweise mindestens ungefähr 5 %, und vorzugsweise von ungefähr 25 % bis ungefähr 50 % der Verbindung. Tabletten können komprimiert sein, als pulverisierte Tabletten vorliegen, Magensaft-resistent beschichtet sein, Zucker-beschichtet, Film-beschichtet oder mehrfach komprimiert sein, enthaltend geeignete Bindemittel, Schmiermittel, Verdünnungsmittel, Zerfallsmittel, Färbemittel, Geschmacksmittel, Fließ-induzierende Wirkstoffe, und Schmelzmittel. Flüssige orale Dosierformen schließen wässrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und/oder Suspensionen ein, die aus nicht brausenden Granulaten rekonstituiert werden, und brausende Zubereitungen, die aus brausenden Granulaten rekonstituiert werden, enthaltend geeignete Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Emulgatoren, Suspendier-Mittel, Verdünnungsmittel, Süßstoffe, Schmelzmittel, Farbstoffe und Geschmacksstoffe.

[0050] Die pharmazeutisch verträglichen Träger, die für die Herstellung von Einheits-Dosierformen für die perorale Verabreichung geeignet sind, sind im Fachgebiet wohl bekannt. Tabletten umfassen typischerweise konventionelle pharmazeutisch kompatible Hilfsstoffe, wie inerte Verdünnungsmittel, wie zum Beispiel Kalziumcarbonat, Natriumcarbonat, Mannitol, Laktose und Zellulose; Bindemittel, wie zum Beispiel Stärke, Gelatine und Saccharose; Verfallsmittel, wie zum Beispiel Stärke, Alginsäure und Kroscarmellose; Schmiermittel, wie zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talkum. Gleitmittel, wie zum Beispiel Siliziumdioxid, können verwendet werden, um die Fließ-Charakteristika der Pulvermischung zu verbessern. Farbstoffe, wie zum Beispiel die FD&C-Farbstoffe, können für das Erscheinungsbild hinzugefügt werden. Süßstoffe und Geschmacksstoffe, wie zum Beispiel Aspartam, Saccharin, Menthol, Pfefferminz und Fruchtaromen, sind nützliche Hilfsstoffe für Kautabletten. Kapseln umfassen typischerweise einen oder mehrere feste Verdünnungsmittel, die oben offen-

bart sind. Die Auswahl von Träger-Komponenten hängt ab von sekundären Überlegungen, wie dem Geschmack, den Kosten und der Lagerstabilität, welche nicht entscheidend sind für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, und welche durch eine Person, die im Fachgebiet bewandert ist, leicht bewerkstelligt werden können.

[0051] Perorale Zusammensetzungen schließen auch flüssige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und dergleichen ein. Die pharmazeutisch verträglichen Träger, die für die Herstellung solcher Zusammensetzungen geeignet sind, sind im Fachgebiet wohl bekannt. Typische Komponenten von Trägern für Sirupe, Elixiere, Emulsionen und Suspensionen schließen Ethanol, Glycerol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, flüssige Saccharose, Sorbitol und Wasser ein. Für eine Suspension schließen typische Suspendier-Mittel Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, AVICEL RC-591, Tragacanth und Natriumalginat ein; typische Befeuchtungsmittel schließen Lecithin und Polysorbat 80 ein; und typische Konservierungsmittel schließen Methylparaben und Natriumbenzoat ein. Perorale flüssige Zusammensetzungen können auch eine oder mehrere Komponenten, wie zum Beispiel Süßstoffe, Geschmacksstoffe und Farbstoffe, die oben offenbart sind, enthalten.

[0052] Solche Zusammensetzungen können auch durch konventionelle Verfahren beschichtet sein, typischerweise mit pH- oder Zeitabhängigen Beschichtungen, so dass die vorliegende Verbindung in dem Gastrointestinaltrakt in der Nähe der gewünschten topischen Anbringung freigesetzt wird, oder zu verschiedenen Zeiten, um die gewünschte Wirkung zu verlängern. Solche Dosierformen schließen typischerweise ein, sind aber nicht beschränkt auf, eines oder mehrere von Zelluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Ethylzellulose, Eudragit-Beschichtungen, Wachse und Schellak.

[0053] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können wahlweise andere aktive Arzneistoffe einschließen.

[0054] Andere Zusammensetzungen, die nützlich sind zur Erzielung einer systemischen Zuführung der vorliegenden Verbindungen, schließen sublinguale, bukkale und nasale Dosierformen ein. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise eine oder mehrere lösliche Füllsubstanzen, wie zum Beispiel Saccharose, Sorbitol und Mannitol; und Bindemittel, wie zum Beispiel Akaziengummi, mikrokristalline Zellulose, Carboxymethylzellulose und Hydroxypropylmethylzellulose. Gleitmittel, Schmiermittel, Süßungsmittel, Färbemittel, Antioxidanzien und Geschmacksstoffe, die oben offenbart sind, können auch eingeschlossen werden.

[0055] Die Zusammensetzungen, die für diese Erfindung nützlich sind, können auch topisch einer Person verabreicht werden, zum Beispiel durch die direkte Anbringung oder Verteilung der Zusammensetzung auf dem Epidermis- oder Epithelial-Gewebe der Person, oder transdermal über ein "Pflaster". Solche Zusammensetzungen schließen zum Beispiel Lotionen, Cremes, Lösungen, Gele und Feststoffe ein. Diese topischen Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise eine sichere und wirksame Menge, üblicherweise mindestens ungefähr 0,1 und vorzugsweise von ungefähr 1 bis ungefähr 5 der Verbindung. Geeignete Träger für die topische Verabreichung bleiben vorzugsweise am Platz auf der Haut als ein kontinuierlicher Film, und widerstehen einer Entfernung durch Transpiration oder Eintauchen in Wasser. Im Allgemeinen ist der Träger organischer Natur und in der Lage, darin die Verbindung dispergiert oder aufgelöst zu haben. Der Träger kann pharmazeutisch verträgliche Weichmacher, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Lösungsmittel und dergleichen einschließen.

Verabreichungsverfahren

[0056] Gemäß der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen und die Zusammensetzungen davon topisch oder systemisch verabreicht werden. Systemische Verabreichung schließt jedes Verfahren der Einführung der Verbindung in die Gewebe des Körpers ein, zum Beispiel intraartikulär, intrathekal, epidural, intramuskulär, transdermal, intravenös, intraperitoneal, subkutan, sublinguale Verabreichung, Inhalation, rektal oder orale Verabreichung. Orale Verabreichung ist in der vorliegenden Erfindung bevorzugt.

[0057] Die spezifische Dosierung der Verbindung, die verabreicht werden soll, ebenso wie die Dauer der Behandlung muss durch die behandelnden Ärzte individuell angepasst werden. Typischerweise werden, für einen menschlichen Erwachsenen (mit einem Gewicht von ungefähr 70 Kilogramm) von ungefähr 5 mg, bevorzugt von ungefähr 10 mg bis ungefähr 3000 mg, noch bevorzugter bis ungefähr 1000 mg, noch bevorzugter bis ungefähr 300 mg, der ausgewählten Verbindung pro Tag verabreicht. Es wird verstanden, dass diese Dosierungs-Bereiche nur ein Beispiel sind, und dass die tägliche Verabreichung abhängig von den oben aufgelisteten Faktoren angepasst werden kann.

[0058] In allem Vorhergehenden kann die gewählte Verbindung natürlich alleine oder als Mischungen verab-

reicht werden, und die Zusammensetzungen können weiter zusätzliche Arzneistoffe oder Bindemittel einschließen, wie für die Indikation geeignet. Zum Beispiel wird klar in Erwägung gezogen, in der Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, dass die Erfindung zusammen mit Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern, Diuretika, Angiotensin-Rezeptor-Inhibitoren, oder bekannten kardiovaskulären Arzneistoffen oder Therapien verwendet werden kann. Somit sind, in diesem Beispiel, die Zusammensetzungen dieser Erfindung nützlich, wenn sie zusammen mit einem anderen Wirkstoff dosiert werden, und sie können in einer einzelnen Dosierform oder einer Zusammensetzung kombiniert werden.

[0059] Die Zusammensetzungen können auch in der Form von Liposom-Zuführungs-Systemen verabreicht werden, wie zum Beispiel kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln, und multilamellaren Vesikeln. Liposome können von einer Vielzahl von Phospholipiden gebildet werden, wie zum Beispiel Cholesterin, Sterarylamin, oder Phosphatidylcholinen.

Herstellung von Verbindungen der Erfindung

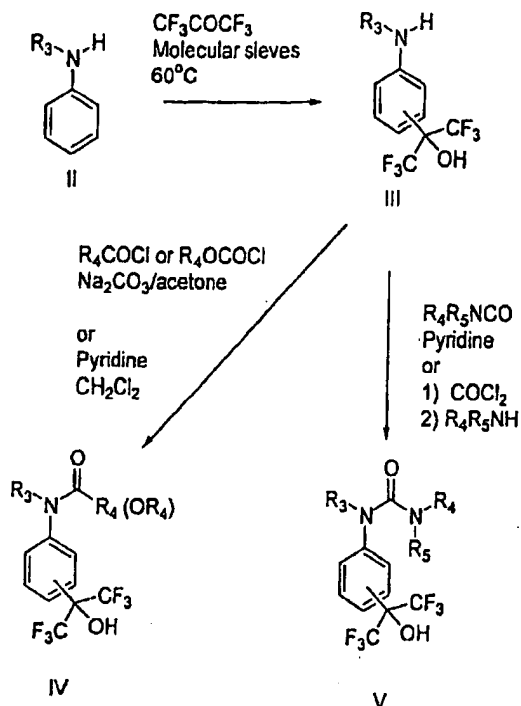
[0060] Die Ausgangsmaterialien, die bei der Herstellung der Verbindungen, die für diese Erfindung nützlich sind, verwendet werden, sind bekannt, hergestellt durch bekannte Verfahren, oder sind kommerziell erhältlich. Es wird einem Fachmann ersichtlich sein, dass Verfahren zur Herstellung von Vorläufern und Funktionalitäts-verwandten Verbindungen zu den hierin beanspruchten Verbindungen im Allgemeinen in der Literatur beschrieben sind. Der Fachmann ist mit der gegebenen Literatur und dieser Offenbarung gut ausgestattet, um jede der beanspruchten Verbindungen herzustellen.

[0061] Es wird anerkannt, dass der Fachmann im Gebiet der organischen Chemie leicht Manipulationen ausführen kann, ohne weitere Anweisung, das heißt, es liegt wohl innerhalb des Umfangs und der Praxis des Fachmanns, diese Manipulationen durchzuführen. Diese schließen die Reduktion von Carbonyl-Verbindungen zu ihren entsprechenden Alkoholen, Oxidationen, Azylierungen, aromatische Substitutionen, sowohl elektrophile als auch nukleophile Veretherungen, Veresterung und Verseifung und dergleichen ein. Diese Manipulationen werden in Standard-Texten, wie zum Beispiel March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey und Sundberg, Advanced Organic Chemistry und dergleichen diskutiert.

[0062] Der Fachmann wird leicht anerkennen, dass bestimmte Reaktionen am besten ausgeführt werden, wenn eine andere Funktionalität maskiert oder in dem Molekül geschützt ist, wodurch jegliche unerwünschten Nebenreaktionen vermieden werden und/oder die Ausbeute der Reaktion erhöht wird. Oft verwendet der Fachmann Schutzgruppen, um solche erhöhten Ausbeuten zu erzielen, oder um die unerwünschten Reaktionen zu vermeiden. Diese Reaktionen werden in der Literatur gefunden und liegen ebenfalls innerhalb des Umfangs des Fachmanns. Beispiel für viele dieser Manipulationen können zum Beispiel in T. Greene und P. Wuts, Protecting Groups in Organic Syntheses, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons (1991) gefunden werden.

[0063] Die folgenden Beispiel-Schemata werden bereit gestellt für die Anleitung des Lesers, und sie stellen bevorzugte Verfahren dar, zur Herstellung der Verbindungen, die hierin beispielhaft dargestellt sind. Diese Verfahren sind nicht einschränkend, und es wird ersichtlich sein, dass andere Wege verwendet werden können, um diese Verbindungen herzustellen. Solche Verfahren schließen spezifisch Festphasen-basierte Chemien, einschließlich der kombinatorischen Chemie ein. Der Fachmann ist gründlich ausgestattet, um diese Verbindungen durch diese Verfahren, welche in der Literatur und dieser Offenbarung gegeben sind, herzustellen.

Schema 1



[0064] Wie in Schema 1 gezeigt, wird Anilin-Derivat II, welches entweder kommerziell erhältlich ist oder leicht über Literatur-Verfahren hergestellt wird, in seine entsprechenden N-substituierten Phenylhexafluoroisopropanolanilin-Derivate III umgewandelt. Das Letztere wird in die entsprechenden Amid/Carbamate (IV), Harnstoff V, gemäß den Literatur-Verfahren, wie in dem obigen Schema gezeigt, umgewandelt.

Biologische Wirksamkeit

In Vitro MCD-inhibitorischer Assay:

[0065] Ein spektrophotometrisches Verfahren für die Bestimmung der Malonyl-CoA Decarboxylase-Aktivität, wie als Assay in der Literatur beschrieben, wird angepasst und modifiziert für den MCD-inhibitorischen Aktivitäts-Assay in einem Format mit hohem Durchsatz (Kolattukudy et al., Methods in Enzymology 71.150 (1981)). Die folgenden Reagenzien werden in eine 96-Auskerbungen Titerplatte hinzugefügt: Tris-HCl-Puffer, 20 μl ; DTE, 10 μl ; l-Malat, 20 μl ; NAD, 10 μl ; NADH, 25 μl ; Wasser, 80 μl ; Malat-Dehydrogenase, 5 μl . Die Inhalte werden gemischt und für zwei Minuten inkubiert nach der Zugabe von 5 μl von Zitrat-Synthase. Die Verbindung wird hinzugefügt, gefolgt von 5 μl von Malonyl-CoA Decarboxylase, hergestellt von Ratten-Herz und 20 μl von Malonyl-CoA. Der Inhalt wird inkubiert und die Extinktion bei 460 nm wird gemessen.

[0066] Aktive Verbindungen sind gekennzeichnet durch die Konzentration der Verbindung, die 50 Hemmung der MCD-Aktivität (IC_{50}) bewirkte. Die bevorzugten Verbindungen haben den IC_{50} -Wert von weniger als 10 μM . Die am meisten bevorzugten Verbindungen haben den IC_{50} -Wert von weniger als 100 nM.

Tabelle I. IC_{50} der MCD Inhibitoren

[0067] Beispiele 2 bis 5, 4 bis 130, 6-1, 6-3, 6-4, 7-1, 8-4, 8-28 sind Vergleichsbeispiele.

Verbindung	IC ₅₀ (µM)
Beispiel 1-3	0,007
Beispiel 2-5	0,604
Beispiel 4-94	0,009
Beispiel 4-114	0,01
Beispiel 4-130	0,036
Beispiel 6-1	0,018
Beispiel 6-3	0,037
Beispiel 6-4	0,041
Beispiel 7-1	0,067
Beispiel 8-4	0,557
Beispiel 8-28	0,223

Glucose-Oxidation und Fettsäure-Oxidations-Messung in dem durchströmten Ratten-Herz

[0068] Isolierte arbeitende Herzen von männlichen Sprague-Dawley-Ratten werden einem 60 minütigen aeroben Durchströmungs-Zeitraum unterworfen mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung, die 5 mmol/l Glucose; 100 mU/ml Insulin; 3 % BAS; und 1,2 mmol/l Palmitat enthielt. Arbeitende Herzen werden in diesen Studien verwendet, um sich dem metabolischen Bedürfnis des Herzens, wie in vivo gesehen, anzunähern. (Kantor et al., Circulation Research 86:580-588 (2000)). Die Test-Verbindung wird fünf Minuten in dem Durchströmungs-Zeitraum hinzugefügt.

[0069] Die Glucose-Oxidations-Geschwindigkeiten werden durch die quantitative Sammlung von ¹⁴CO₂ bestimmt, welches vom Herzen produziert wird, die mit Puffer enthaltend [U14]-Glucose durchströmt werden. Die Geschwindigkeiten der Fettsäure-Oxidation werden durch die quantitative Sammlung von ¹⁴CO₂ bestimmt, welches durch Herzen produziert wird, die mit Puffer enthaltend [¹⁴C]Palmitat durchströmt werden (McNeill, J. H. in "Measurement of cardiovascular function", Kapitel 2, CRC press. New York (1997)).

[0070] Aktive Verbindungen sind charakterisiert durch einen Anstieg in der Glucose-Oxidation, verglichen mit dem Kontroll-Experiment (DMSO). Die Verbindungen, die statistisch signifikante Anstiege in der Glucose-Oxidation bewirkten, werden als aktiv erachtet. Die bevorzugten Verbindungen bewirken statistisch signifikante Anstiege in der Glucose-Oxidation bei 20 µM. Die statistische Signifikanz wurde berechnet, unter Verwendung des Student-t-Tests für gepaarte oder ungepaarte Proben, wie geeignet. Die Ergebnisse mit P < 0,05 werden als statistisch signifikant erachtet.

BEISPIELE

[0071] Um diese Erfindung weiter zu veranschaulichen, werden die folgenden Beispiele eingeschlossen. Die Beispiele sollten natürlich nicht so ausgelegt werden, dass sie die Erfindung spezifisch einschränken. Abweichungen von diesen Beispielen innerhalb des Schutzzumfangs der Ansprüche sind innerhalb des Anwendungsbereichs von jemandem, der im Fachgebiet bewandert ist, und sie sollen innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung, wie beschrieben, und wie hierin beansprucht, fallen. Der Leser wird erkennen, dass der Fachmann, ausgerüstet mit der vorliegenden Offenbarung und dem Können im Fachgebiet, in der Lage ist, die Erfindung ohne übermäßige Beispiel herzustellen und zu verwenden.

[0072] Markennamen, die hierin verwendet werden, sind nur Beispiele und zeigen veranschaulichende Materialien, die zum Zeitpunkt der Erfindung verwendet wurden. Der Fachmann wird erkennen, dass Abweichungen in der Charge, den Herstellungs-Prozessen und dergleichen zu erwarten sind. Somit sind die Beispiele, und die darin verwendeten Markennamen nicht einschränkend, und sie sollen nicht einschränkend sein, sondern sind lediglich eine Veranschaulichung, die ein Fachmann wählen kann, um eine oder mehrere der Ausführungsformen der Erfindung durchzuführen.

[0073] ¹H magnetische Kernresonanz-Spektren (NMR) werden gemessen in CDCl₃ oder anderen angezeigten Lösungsmitteln auf einem Varian NMR-Spektrometer (Unity Plus 400, 400 MHz für ein ¹H), solange nicht anderweitig angegeben, und die Peak-Positionen werden in Parts per Million (ppm), von Tetramethylsilan nach tieferen Feldern verschoben, ausgedrückt. Die Peak-Multiplizitäten werden wie folgt bezeichnet: s, Ssinglet; d,

Doublet; t, Triplet; m, Multiplet.

[0074] Die folgenden Abkürzungen haben die angegebenen Bedeutungen:

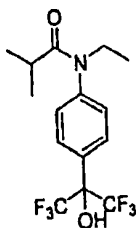
Ac	= Acetyl
Allyl	= $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
Bn	= Benzyl
CDI	= Carbonyldiimidazol
CH_2Cl_2	= Dichlormethan
DIBAL	= Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	= 4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EDCI oder EDAC	= 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Chlorwasserstoffsäure
ESIMS	= Elektronspraymassenspektrometrie
Et_3N	= Triethylamin
EtOAc	= Ethylacetat
HMTA	= Hexamethylentetramin
Lawesson's Reagenz	= 2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid
LDA	= Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	= Lithium bis(trimethylsilyl)amid
MgSO_4	= Magnesiumsulfat
NaHCO_3	= Natriumbicarbonat
Na_2CO_3	= Natriumcarbonat
NaH	= Natriumhydrid
NBS	= N-Bromsuccinimid
NCS	= N-Chlorsuccinimid
NH_4Cl	= Ammoniumchlorid
Ph	= Phenyl
Py	= Pyridinyl
r.t.	= Raumtemperatur
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran
TLC	= Dünnschichtchromatographie
TMS	= Trimethylsilyl
Tf_2O	= Trifluoranhydrid
Vinyl	= $\text{CH}_2=\text{CH-}$

Alkylgruppe-Abkürzungen

Me	= Methyl
Et	= Ethyl
n-Pr	= normales Propyl
i-Pr	= Isopropyl
n-Bu	= normales Butyl
c-Hexyl	= Cyclohexyl

Beispiel 1: Vergleichsbeispiel

Herstellung von N-Ethyl-2-methyl-N-{4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-phenyl}propanamid

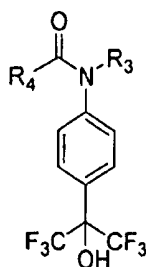


[0075] 2-(p-N-Ethylphenyl)-hexafluorisopropanol (172,3 mg, 0,6 mmol) und poly(4-Vinylpyridin) (204,5 mg,

1,8 mmol) sind in CH_2Cl_2 (3 ml) gemischt. Isobutyrylchlorid (62,8 ml, 0,6 mmol) wurde zu der Suspension hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Das Polymer wird durch Filtration durch ein Celitekissen entfernt und das organische Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch präparative TLC (Hexan: EtOAc, 7:3) gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff (87 mg, 41%) zu liefern.

$^1\text{H NMR}$ δ 0.99 (d, 6H), 1.09 (t, 3H), 2.40 (m, 1H), 3.71 (q, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.64 (d, 2H); ESIMS: m/z 358 (M+H).

[0076] Tabelle 1. Die folgenden Verbindungen werden hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben in dem obigen Beispiel. Verbindungen 1-3, 1-4, 1-5, 1-9, 1-71, 1-85, 1-97 sind Beispiele, die die Erfindung darstellen. Die anderen Verbindungen der Tabelle sind Vergleichsbeispiele.



Beispiel	R ₄	R ₃
Beispiel 1-1	3-Indolyl-CO-	-Me
Beispiel 1-2	i-Pr-	(Et) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 1-3	p-Pyridinyl-	HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-4	i-Pr-	5-Tetrazolyl-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 1-5	i-Pr-	HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-6	p-CN-Ph-	-nBu
Beispiel 1-7	i-Pr-	CN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 1-8	i-Pr-	-nBu
Beispiel 1-9	Met(OH)C-	HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-10	i-Pr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-11	p-Pyridinyl-	-nBu
Beispiel 1-12	i-Pr-	-nPr
Beispiel 1-13	n-Bu-CH(Et)-	-Et
Beispiel 1-14	-2-Py	-nBu
Beispiel 1-15	i-Pr-	MeO ₂ CCH ₂ -

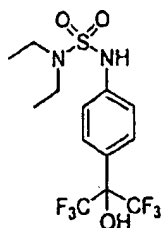
Beispiel 1-16	p-CN-Ph-	-Et
Beispiel 1-17	i-Pr-	-Allyl
Beispiel 1-18	(Et) ₂ CH-	-Et
Beispiel 1-19	i-Pr-	-Et
Beispiel 1-20	p-Pyridinyl-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-21	-nBu	-Et
Beispiel 1-22	Me ₂ (OH)C-	-nBu
Beispiel 1-23	(Me) ₂ C=CH-	-nPr
Beispiel 1-24	NprCH(Me)-	-Et
Beispiel 1-25	c-Cyclobutanyl-	-Et
Beispiel 1-26	-Et	-Et
Beispiel 1-27	n-Pentyl-	-Et
Beispiel 1-28	c-Pr-	-Et
Beispiel 1-29	PhCH(Et)-	-Et
Beispiel 1-30	-Cyclohex	-Et
Beispiel 1-31	PhCH ₂ CH ₂ -	-nBu
Beispiel 1-32	i-Pr-	HOOC-(CH ₂) ₅ NHCOCH(Et)-
Beispiel 1-33	Me ₂ (OH)C-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 1-34	p-Pyridinyl-	-Et
Beispiel 1-35	n-Hexyl-	-Et
Beispiel 1-36	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-37	-Et	MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 1-38	PhCH ₂ CH ₂ -	MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 1-39	EtCONHCH ₂ -	-Et
Beispiel 1-40	i-Pr-	-CH ₂ CH ₂ OH
Beispiel 1-41	-2-Py	-Et
Beispiel 1-42	i-Pr-	p-HOPhCH ₂ CH ₂ NHCOCH(iBu)
Beispiel 1-43	p-Pyridinyl-	p-HOPhCH ₂ CH ₂ NHCOCH(iPr)
Beispiel 1-44	(Et) ₂ N ⁺ CH(Me)-	-Et
Beispiel 1-45	PhCH ₂ CH ₂ -	-Cyclohexyl
Beispiel 1-46	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-47	t-BuCH ₂ -	-Me
Beispiel 1-48	PhCH ₂ CH ₂ -	-Et

Beispiel 1-49	p-CN-Ph-	-Me
Beispiel 1-50	(Et) ₂ NCH(Me)-	-Et
Beispiel 1-51	i-Pr-	-Me
Beispiel 1-52	MeCH=CH-	-Et
Beispiel 1-53	i-BuN(Me)CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-54	BnN+(Me)CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-55	HOCH ₂ CH ₂ N(Et)CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-56	PhCH ₂ CH ₂ -	i-Pr-
Beispiel 1-57	Me ₂ (OH)C-	-Et
Beispiel 1-58	o-Cl-Ph-	-Me
Beispiel 1-59	BnN(Me)CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-60	i-Pr-	HOOC(CH ₂) ₅ NHCOCH(iPr)
Beispiel 1-61	o-MeOPh-	-Et
Beispiel 1-62	PhCH(Et)-	-Me
Beispiel 1-63	HOCC(Me) ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-64	-Et	-Me
Beispiel 1-65	o-I-Ph	-Me
Beispiel 1-66	c-Pr-	-Me
Beispiel 1-67	m-Me ₂ N-Ph-	-Me
Beispiel 1-68	p-CN-Ph-CONHCH ₂ -	-Et
Beispiel 1-69	m-CN-Ph-	-Me
Beispiel 1-70	o-CF ₃ -Ph-	-Me
Beispiel 1-71	PhCH ₂ CH ₂ -	HOOCCH ₂ -
Beispiel 1-72	p-Pyridinyl-	-Me
Beispiel 1-73	PhOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-74	PhOCH(Me)-	-Me
Beispiel 1-75	-Bn	-Me
Beispiel 1-76	2-Benzopyrazinyl	-Me
Beispiel 1-77	2-Naphthyl-	-Me
Beispiel 1-78	2-Theinyl-CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-79	4-Py-SCH ₂ -	-Me
Beispiel 1-80	c-PentylCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-81	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-82	p-EtOPh-	-Me
Beispiel 1-83	(Et) ₂ NCH ₂ -	-Et
Beispiel 1-84	PhCH ₂ CH ₂ -	-Bn
Beispiel 1-85	i-Pr-	HOOCCH ₂ -

Beispiel 1-86	MeOCH ₂ -	-Me
Beispiel 1-87	o-Tolyl-	-Me
Beispiel 1-88	(Et) ₂ N+CH ₂ -	-Et
Beispiel 1-99	PhSCH ₂ -	-Me
Beispiel 1-90	3,4-Dimethoxyphenyl-CH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-91	p-MeOPh-	-Me
Beispiel 1-92	PhCH ₂ OCH ₂ -	-Me
Beispiel 1-93	o-MeOPh-	-Me
Beispiel 1-94	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-95	p-CF ₃ Ph-	-Me
Beispiel 1-96	p-ClPhO-C(Me) ₂ -	-Me
Beispiel 1-97	-Et	HOOCCH ₂ -
Beispiel 1-98	Ph-c(CHCH ₂ CH)-	-Me
Beispiel 1-99	p-MeOPhCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-100	5-Methyl-3-oxazolyl-	-Me
Beispiel 1-101	PhCH=CH-	-Me
Beispiel 1-102	4-Py-CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-103	HOOC-c(CHCH ₂ CH)-	-Et
Beispiel 1-104	-3-Py	-Me
Beispiel 1-105	Biphenyl	-Me
Beispiel 1-106	m-ClPh-	-Me
Beispiel 1-107	2-Furyl	-Me
Beispiel 1-108	2-HOOC-Cyclohexyl	-Et
Beispiel 1-109	-nPr	-Me
Beispiel 1-110	3,4,5-Trimethoxyphenyl	-Me
Beispiel 1-111	-CO ₂ Et	-Me
Beispiel 1-112	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-113	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 1-114	i-Pr-	CH ₂ =CHCH ₂ -
Beispiel 1-115	HOOC(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H
Beispiel 1-116	PhOCH(Me)-	-H
Beispiel 1-117	p-(n-Bu)-Ph-	-Me
Beispiel 1-118	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me

Beispiel 2: Vergleichsbeispiel

Herstellung von 1-Diethylaminosulfonylamino-4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-benzen

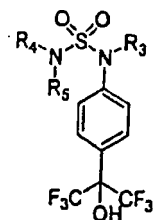


[0077] 2-(p-Aminophenyl)-hexafluorisopropanol (50 mg, 0,193 mmol) und DMAP (23,6 mg, 0,193 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (5 ml) aufgelöst und tropfenweise zu der Sulphonylchloridlösung (130 mg, 0,965 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) bei -78°C hinzugefügt. Nachdem die Reaktionsmischung bei -78°C für 15 Minuten gerührt wurde, wurde

Diethylamin (282 mg, 3,86 mmol) Lösung wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) eingebracht. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 1 weitere Stunde gerührt. Das gekühlte Bad wurde entfernt und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Rühren für 1 Stunde, wurde gesättigtes wässriges NaHCO_3 hinzugefügt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das kombinierte organische Lösungsmittel wurde mit Wasser, verdünntem wässrigem HCl , Wasser und Salzlösung gewaschen. Das getrocknete (Na_2SO_4) organischen Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HTL (CH_2Cl_2 : MeOH , 10:1) und weiter durch präparative RP-HPLC (Lösungsmittelsystem von 40% Acetonitril in Wasser mit 0,1% TFA bis 90% Acetonitril in Wasser mit 0,1% TFA über 20 Min.) gereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff zu liefern.

$^1\text{H NMR}$ δ 1.03 (t, 6H), 3.26 (q, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.61 (d, 2H); ESIMS: m/z 393 (M-H).

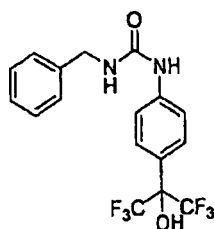
[0078] Tabelle 2. Die folgenden Verbindungen werden hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben wie in dem obigen Beispiel und werden für deutlicher beschreibende Zwecke erhalten.



Beispiel	R ₄	R ₅	R ₃
Beispiel 2-1	-H	t-BuOCO-	-H
Beispiel 2-2	-H	p-HO(CF ₃) ₂ C-Ph-	-H
Beispiel 2-3	-H	-nPr	-H
Beispiel 2-4	-Et	-Et	-H
Beispiel 2-5	-(CH ₂) ₅ -		-H
Beispiel 2-6	-H	-Bn	-H
Beispiel 2-7	-H	-Cyclohexyl	c-Hexyl-NHSO ₂ -
Beispiel 2-8	-H	(Ph) ₂ CH-	-H
Beispiel 2-9	-H	4-Biphenylmethyl	-H
Beispiel 2-10	-H	-H	-H
Beispiel 2-11	-H	n-Pentyl-	-H
Beispiel 2-12	-H	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-H
Beispiel 2-13	-H	l-PrCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 2-14	-iBu	-iBu	-H
Beispiel 2-15	i-PrCH ₂ CH ₂ -	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-H

Beispiel 3 Vergleichsbeispiel

Herstellung von N-Benzyl-N'-{4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl}harnstoff

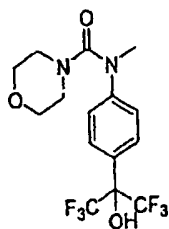


[0079] In ein 4 ml Glasfläschchen wurde 2-(4-Aminophenyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (75 mg, 0,289 mmol), wasserfreies Pyridin (1 ml) und Benzylisocyanat (0,036 ml, 0,289 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Tage gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde H_2O hinzugefügt, um das Produkt zu präzipitieren. Der Feststoff wurde filtriert und durch präparative TLC ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 10:90) gereinigt, um einen farblosen Feststoff (84,3 mg, 75%) zu ergeben. Smp. $163\text{--}164^\circ\text{C}$ (dec).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO & CHCl_3) 4.23 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.25 (t, 3H), 7.42 (d, 2H), 8.02 (s, 1H); ESIMS: m/z 393 (M+H).

Beispiel 4 Vergleichsbeispiel

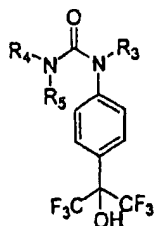
Herstellung von N-Methyl-N-{4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl}morpholin-4-carboxamid



[0080] 2-(p-N-Methylphenyl)-hexafluorisopropanol (68 mg, 0,25 mmol) und poly(4-Vinylpyridin) (150 mg) wurden in CH_2Cl_2 (3 ml) gemischt. Morpholinylchlorid (0,5 mmol) wurde zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 14 Stunden gerührt. Das Polymer wurde durch Filtration durch ein Kissen von Celite[®] entfernt und das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 kristallisiert, um die Titelverbindung als ein farbloses Kristall (30 mg) zu liefern.

$^1\text{H NMR}$ δ 3.07 (t, 4H), 3.45 (t, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.65 (d, 2H); ESIMS: m/z 387 (M+H).

[0081] Tabelle 3. Die folgenden Verbindungen sind hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben in dem obigen Beispiel. Verbindungen 4-74, 4-92 bis 4-96, 4-100, 4-101, 4-109, 4-110, 4-114, 4-120 bis 4-124, 4-126 bis 4-129, 4-132 und 4-139 sind Vergleichsbeispiele der vorliegenden Erfindung.



Beispiel	R ⁴	R ⁵	R ³
Beispiel 4-1	-Et	Ph-	-Me
Beispiel 4-2	-Me	Bn-	-Me
Beispiel 4-3	-Me	Bn-	-Et
Beispiel 4-4	-H	2-F-4-Br-Ph-	-Me
Beispiel 4-5	-H	2,6-Difluor-Ph-	-Me
Beispiel 4-6	-H	2,6-Dimethoxy-Ph-	-Me
Beispiel 4-7	-Et	Ph-	-Et
Beispiel 4-8	-Me	Ph-	-Et
Beispiel 4-9	-Allyl	Ph-	-Et
Beispiel 4-10	-nBu	Ph-	-Et
Beispiel 4-11	-Bn	Ph-	-Et
Beispiel 4-12	-H	4-Br-2,6-Dimethyl-Ph-	-Me
Beispiel 4-13	CN-CH ₂ CH ₂ -	Ph-	-Et
Beispiel 4-14	-Me	PhCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-15	-Me	p-MeO ₂ CPh-	-Et
Beispiel 4-16	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-Et
Beispiel 4-17	-CH ₂ CH ₂ CH(Bn)CH ₂ CH ₂ -		-Et
Beispiel 4-18	-Et	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
Beispiel 4-19	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-20	-(CH ₂) ₅ -		-Et
Beispiel 4-21	-(CH ₂) ₄ -		-Et
Beispiel 4-22	-nPr	c-Pr-CH ₂ -	-Et

Beispiel 4-23	-Me	ibu-	-Et
Beispiel 4-24	-iBu	lbu-	-Et
Beispiel 4-25	-Et	Cyclohexyl-	-Et
Beispiel 4-26	-iBu	m-NO ₂ PhCOOCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-27	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-Et
Beispiel 4-28	-Et	MeOCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-29	-Et	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-30	4-Cl-6-Me-PhCH ₂ CH ₂ -	c-Pr-CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-31	-Et	MeC(OH)(Me)CH ₂ -	-Et
Beispiel 4-32	-Bn	-2-Py	-Et
Beispiel 4-33	-Me	-Me	-Et
Beispiel 4-34	-Me	-nPr	-Et
Beispiel 4-35	-Et	-Et	-Et
Beispiel 4-36	-H	1-PiperidinyI-	-Et
Beispiel 4-37	-H	Ph-N(Me)-	-Et
Beispiel 4-38	-Et	p-HO(CF ₃) ₂ C-Ph-	-Et
Beispiel 4-39	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
Beispiel 4-40	-Me	-Me	-nPr
Beispiel 4-41	-Me	-nPr	-nPr
Beispiel 4-42	-Et	-Et	-nPr
Beispiel 4-43	-H	-NMe ₂	-nPr
Beispiel 4-44	-(CH ₂) ₅ -		-nPr
Beispiel 4-45	-H	1-PiperidinyI-	-nPr
Beispiel 4-46	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-nPr
Beispiel 4-47	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-nPr
Beispiel 4-48	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-CH ₂ CH ₂ OH
Beispiel 4-49	-CH ₂ CH ₂ OH	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
Beispiel 4-50	-CH ₂ CH ₂ OH	1-MorpholinyI-CH ₂ CH ₂ -	-nPr
Beispiel 4-51	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	-nPr
Beispiel 4-52	-Et	-CH ₂ CONH ₂	-nPr
Beispiel 4-53	CN-CH ₂ CH ₂ -	1-MorpholinyI-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
Beispiel 4-54	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
Beispiel 4-55	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-H
Beispiel 4-56	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-Pentyl-

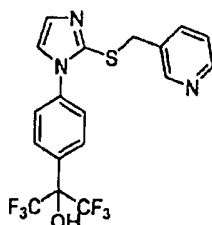
Beispiel 4-57	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-Hexyl-
Beispiel 4-58	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-Haptyl-
Beispiel 4-59	Me ₂ N(+) ₂ CH ₂ CH ₂ OH ₂ -		-nPr
Beispiel 4-60	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-nBu
Beispiel 4-61	-CH ₂ OH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-nBu
Beispiel 4-62	-CH ₂ CH ₂ OH	1-Morpholinyl-CH ₂ CH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-63	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-64	-Et	-CH ₂ CONH ₂	-nBu
Beispiel 4-65	CN-CH ₂ CH ₂ -	1-Morpholinyl-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-66	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-Octyl-
Beispiel 4-67	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		i-PrCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-68	-CH ₂ CH ₂ OH	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-69	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		c-Hexyl-CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-70	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		CN(CH ₂) ₃ -
Beispiel 4-71	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		AcO(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-72	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-73	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HO(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-74	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-75	-Me	-Me	-nBu
Beispiel 4-76	-Et	-Et	-nBu
Beispiel 4-77	-(CH ₂) ₄ -		-nBu
Beispiel 4-78	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₂ -
Beispiel 4-79	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		PhCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-80	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	-nBu
Beispiel 4-81	-Et	-Cyclohex	-nBu
Beispiel 4-82	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 4-83	HOOCCH ₂ -	HOOCCH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-84	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 4-85	-Et	-CH ₂ CONH ₂	MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 4-86	-Me	-Me	MeO ₂ CCH ₂ -
Beispiel 4-87	-(CH ₂) ₄ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-88	-Et	-Et	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-89	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-90	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-91	-Et	-Cyclohex	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-92	-(CH ₂) ₄ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -

Beispiel 4-93	-Et	-Et	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-94	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-95	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-96	-Et	-Cyclohexyl	HOOC(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-97	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	EtO ₂ C(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-98	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-99	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -		-nBu
Beispiel 4-100	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-101	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-102	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -		-nBu
Beispiel 4-103	-Me	HO(CH ₂) ₆ -	-nBu
Beispiel 4-104	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	EtO ₂ C(CH ₂) ₆ -
Beispiel 4-105	-nBu	HO(CH ₂) ₄ -	-nBu
Beispiel 4-106	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₆ -
Beispiel 4-107	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	CN-(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-108	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		CN-(CH ₂) ₄ -
Beispiel 4-109	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-110	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₅ -
Beispiel 4-111	-Et	-CH ₂ CH ₂ OH	-nBu
Beispiel 4-112	-CH ₂ CH ₂ OH	-nPr	-nBu
Beispiel 4-113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ -		-nBu
Beispiel 4-114	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		5-Tetrazo- lyl-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-115	-Me	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-nBu
Beispiel 4-116	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-117	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-118	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₃ -
Beispiel 4-119	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ -
Beispiel 4-120	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOCCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-121	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HO ₂ C(CH ₂) ₃ -
Beispiel 4-122	-Et	HO(CR ₂) ₄ -	HOOCCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-123	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HO ₂ C(CH ₂) ₃ -
Beispiel 4-124	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		4-Py-CH ₂ -
Beispiel 4-125	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		P-CF ₃ -PhCH ₂ -
Beispiel 4-126	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		3-PyCH ₂ -
Beispiel 4-127	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		3-PyCH ₂ -
Beispiel 4-128	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		2-Py-CH ₂ -
Beispiel 4-129	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		2-Py-CH ₂ -

Beispiel 4-130	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	FCH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-131	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	MeC(=CH ₂)CH ₂ -
Beispiel 4-132	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1-PyrrolylCH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-133	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	t-Bu-C≡CCH=CHCH ₂ -
Beispiel 4-134	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CHCCH ₂ -
Beispiel 4-135	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	p-CN-Bn
Beispiel 4-136	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	MeCCCH ₂ -
Beispiel 4-137	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	MeCH ₂ CCCH ₂ -
Beispiel 4-138	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	HON=C(NH ₂)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
Beispiel 4-139	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3-Methyl-5-(1,2,4-oxadiazolyl)-(CH ₂) ₄ -

Beispiel 5 Vergleichsbeispiel

Herstellung von 2-[4-(2-Pyridinylmethyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-1,1,1,3,3,3-hexafluor-propan-2-ol

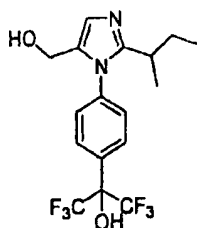


[0082] Die Titelverbindung wurde in einer ähnlichen Form erhalten, wie oben beschrieben, außer dass 3-Brommethylpyridin anstelle von Benzylbromid verwendet wird.

¹H NMR δ 4.2 (s, 2H), 7.1 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (d, 1H); ESIMS: m/z 434 (M+H).

Beispiel 6 Vergleichsbeispiel

Herstellung von 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-{4-[5-(hydroxymethyl)-2-(3-methylpropyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}propan-2-ol



Schritt 1

[0083] Aluminiumchlorid (3 g, 22,5 mmol) wurde zu 4-(Hexafluor-2-hydroxyisopropyl)-anilin (3,89 g, 15 mmol) und 2-Methylbutyronitril (15 ml) hinzugefügt und auf 180°C unter Argonatmosphäre für 14 Stunden erwärmt. Nach Kühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, wurde EtOAc hinzugefügt und nacheinander mit gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, gefolgt durch H₂O und Salzlösung und über MgSO₄ getrocknet. EtOAc wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ präzipitiert. Das Amidinprodukt wurde filtriert und mit einer kleinen Menge von CH₂Cl₂ gewaschen und unter Vakuum (3,49 g) getrocknet.

Schritt 2

[0084] Eine Lösung von 2-Brom-3-(1-methylethoxy)-2-propenal (2,5 g, 13,1 mmol) und Amidin (3 g, 8,76 mmol) oben erhalten in CHCl₃ und Wasser wurde mit festem Kaliumcarbonat (1,8 g, 13,1 mmol) bei Raumtemperatur behandelt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 80°C für 14 Stunden erwärmt und mit CH₂Cl₂ verdünnt. Die organische Schicht wurde getrennt und mit H₂O und Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das rohe Produkt wurde von dem Lösungsmittel getrennt, durch Silikagelsäulenchromatographie ge-

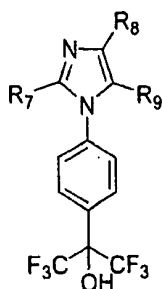
reinigt, um das Imidazolaldehydintermediat (1,3 g) zu liefern.

Schritt 3

[0085] NaBH₄ (11,2 mg, 0,296 mmol) wurde zu einer Lösung von Imidazolaldehydintermediat (116,8 mg, 0,296 mmol), oben erhalten in MeOH, hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in EtOAc aufgelöst. Die Lösung wurde mit 1N HCl, gesättigtem NaHCO₃, Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde durch präparative TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) gereinigt, um die Titelverbindung (56,1 mg) zu liefern.

¹H NMR δ 0.75 (t, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 2H); ESIMS: m/z 397 (M+H).

[0086] Tabelle 4. Die folgenden Verbindungen werden hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben in den obigen Beispielen und werden beibehalten für weitere veranschaulichende Zwecke.



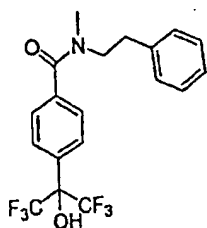
Beispiel	R ₇	R ₈	R ₉
Beispiel 6-1	m-CN-PhCH ₂ SO ₂ -	-H	-H
Beispiel 6-2	i-Pr-	-H	CN-CH=CH-
Beispiel 6-3	i-Pr-	-H	EtOCOCH(Me)CH ₂ -
Beispiel 6-4	-sBu	-H	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 6-5	i-Pr-	-H	t-BuON=CH-
Beispiel 6-6	i-Pr-	-H	MeOCOCH=CH-
Beispiel 6-7	-sBu	-H	lprCH(OH)-
Beispiel 6-8	i-Pr-	-H	MeON=CH-
Beispiel 6-9	i-Pr-	-H	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 6-10	m-CN-PhCH ₂ -	-H	-H
Beispiel 6-11	-sBu	-H	NprCH(OH)-
Beispiel 6-12	i-Pr-	-H	HCO-

Beispiel 6-31	-sBu	-H	MeOCOCH=CH-
Beispiel 6-14	i-Pr-	-H	MeON=CH-
Beispiel 6-15	i-Pr-	-H	CN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC H ₂ -
Beispiel 6-16	p-Pyridinyl-	-H	-CH ₂ OH
Beispiel 6-17	i-Pr-	-H	EtOCH-C(Me)=CH-
Beispiel 6-18	i-Pr-	-H	5-TetrazolylCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -
Beispiel 6-19	i-Pr-	-H	EtON=CH-
Beispiel 6-20	-iBu	-H	HCO-
Beispiel 6-21	i-Pr-	-H	CN-CH=CH-
Beispiel 6-22	-sBu	-H	EtOCOCH=CH-
Beispiel 6-23	p-Pyridinyl-	-H	HCO-
Beispiel 6-24	-sBu	-H	MeCH(OH)-
Beispiel 6-25	i-Pr-	-H	HON=CH-
Beispiel 6-26	i-Pr-	-H	5-TetrazolylCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -
Beispiel 6-27	-sBu	-H	HOCCCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 6-28	i-Pr-	-H	CN-(CH ₂) ₅ OCH ₂ -
Beispiel 6-29	p-Pyridinyl-	-CO ₂ Et	-H
Beispiel 6-30	i-Pr-	-H	EtON=CH-
Beispiel 6-31	i-Pr-	-H	PhON=CH-
Beispiel 6-32	i-Pr-	-H	HOOCCH(Me)CH ₂ -
Beispiel 6-33	i-Pr-	-H	HOOCCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 6-34	-sBu	-CH ₂ OH	-H
Beispiel 6-35	-2-Py	-H	HCO-
Beispiel 6-36	i-Pr-	-H	-CH ₂ OH
Beispiel 6-37	-sBu	-H	HCO-
Beispiel 6-38	MeOCH ₂ -	-H	HCO-
Beispiel 6-39	-sBu	-H	nBuNHCH ₂ -
Beispiel 6-40	-sBu	-CO ₂ Et	-H
Beispiel 6-41	-sBu	-H	-CH ₂ OH
Beispiel 6-42	-sBu	-H	MeOCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -
Beispiel 6-43	-sBu	-H	iPrNHCH ₂ -
Beispiel 6-44	EtOCOCH ₂ SCH ₂ -	-H	-H
Beispiel 6-45	i-Pr-	-H	iBuON=CH-

Beispiel 6-46	p-CIPh-	-H	HCO-
Beispiel 6-47	-Bn	-H	HCO-
Beispiel 6-48	BnS-	-H	-H
Beispiel 6-49	BnSO ₂ -	-H	-H
Beispiel 6-50	i-Pr-	-H	iBuON=CH-
Beispiel 6-51	-sBu	-H	PhCH(OH)-
Beispiel 6-52	-sBu	-H	p-F-PhCH(OH)-
Beispiel 6-53	i-Pr-	-H	nBuNHCH ₂ -
Beispiel 6-54	EtOCH ₂ CH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-55	m-Pyridinyl-CH ₂ S	-H	-H
Beispiel 6-56	-sBu	-H	HOOC-CH=CH-
Beispiel 6-57	p-Pyridinyl-	-CF ₃	-H
Beispiel 6-58	m-MePhCH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-59	-2-Py	-H	-CH ₂ OH
Beispiel 6-60	i-Pr-	-H	t-BuON=CH-
Beispiel 6-61	m-MeOPhCH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-62	PhCH ₂ CH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-63	2-TetrahydropyranylCH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-64	c-HexylS-	-H	-H
Beispiel 6-65	EtCH(Me)S-	-H	-H
Beispiel 6-66	EtS-	-H	-H
Beispiel 6-67	i-Pr-	-H	PhON=CH-
Beispiel 6-68	nPrS-	-H	-H
Beispiel 6-69	o-MePhCH ₂ S	-H	-H
Beispiel 6-70	iBuS-	-H	-H
Beispiel 6-71	MeC(=CH ₂)CH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-72	p-NO ₂ PhCH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-73	c-HexylCH ₂ S-	-H	-H
Beispiel 6-74	(Et) ₂ NCH ₂ CH ₂ SO-	-H	-H

Beispiel 7 Vergleichsbeispiel

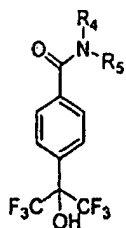
Herstellung von N-Phenethyl-N-methyl-4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]benzamid



[0087] CDI (194,4 mg, 1,2 mmol) wurde zu der Lösung von 4-(2-Hydroxyhexafluorisopropyl)benzoesäure (288 mg, 1 mmol) in THF (10 ml) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 10 Minuten gerührt und N-Methylphenethylamin (0,174 ml, 1,2 mmol) wurde eingebracht. Die Reaktionsmischung wurde für 14 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgelöst. Die organische Phase wurde mit 1N HCl, gesättigtem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wurde in einer reinen Form nach Entfernen der Lösungsmittel (278,8 mg) erhalten.

¹H NMR (CD₃OD, every peak appears as a pair) δ 2.76 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.62 (d, 2H); ESIMS: m/z 406 (M+H).

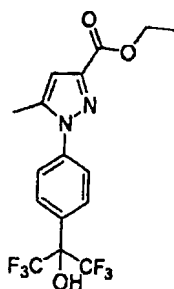
[0088] Tabelle 5. Die folgenden Verbindungen werden hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben in den obigen Beispielen und werden beibehalten für weitere veranschaulichende Zwecke.



Beispiel	R ₄	R ₅
Beispiel 7-1	-iBu	-iBu
Beispiel 7-2	c-Pr-CH ₂ -	-nPr
Beispiel 7-3	CN-CH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 7-4	MeOCH ₂ CH ₂ -	-Et
Beispiel 7-5	-(CH ₂) ₄ -	
Beispiel 7-6	-(CH ₂) ₅ -	
Beispiel 7-7	-Bn	-Me
Beispiel 7-8	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
Beispiel 7-9	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
Beispiel 7-10	-OMe	-Me
Beispiel 7-11	4-Bn-Piperazinyl	
Beispiel 7-12	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 7-13	PhCH ₂ CH ₂ -	-H
Beispiel 7-14	Ph-N(Me)-	-H

Beispiel 8 Vergleichsbeispiel

Herstellung von 5-Methyl-1-[4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester.



Schritt 1

[0089] Eine Lösung von 4-Hexafluor-2-hydroxyisopropylanilin (10,366 g, 40 mmol) in 25 ml Wasser plus 12 ml 37% HCl bei 0°C wurde tropfenweise behandelt mit einer Lösung von Natriumnitrit (3,036 g, 44 mmol) in 8 ml Wasser. Nach Rühren für eine zusätzliche Stunde bei 0°C wurde der Inhalt in einen Tropftunnel übertragen und tropfenweise zu einer schnell gerührten Lösung von Zinnchloridhydrat (22,5 g 100 mmol) in 100 ml 37% HCl bei 0°C hinzugefügt. Nach Rühren für eine zusätzliche Stunde wurde der pH der Reaktionsmischung auf 7–8 durch Zugabe von 10N Natriumhydroxid unter Kühlung in einem Eisbad eingestellt. Die milchige weiße wässrige Suspension wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit Chlorform-Methanol (9:1) gewaschen. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und konzentriert, um 5,9 g Hydrazinintermediat als weißen Feststoff zu erhalten.

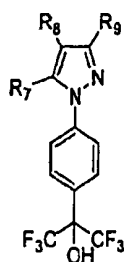
¹H NMR δ 4.9 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 9.0 (s, 1H); ESIMS: m/z 275 (M+H)

Schritt 2

[0090] Ethyl 2,4-Dioxovalerat (76,8 μ l, 0,547 mmol) wurde zu der Lösung von Hydrazinintermediat hinzugefügt, oben erhalten in 2 ml Ethanol. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C für 12 Stunden erhitzt. Dann wurde das Ethanol durch Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc aufgelöst und mit gesättigtem NaHCO₃, H₂O und Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Konzentration und Reinigung durch präparative TLC, lieferte die Titelverbindung.

¹H NMR δ 1.38 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.39 (qt, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.81 (d, 2H); ESIMS: m/z 395 (M-H)

[0091] Tabelle 6. Die folgenden Verbindungen werden hergestellt in Übereinstimmung mit dem Verfahren, beschrieben in den obigen Beispielen und werden beibehalten für weitere veranschaulichende Zwecke.

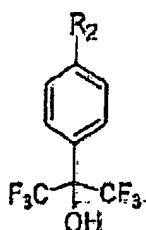


Beispiel	R ₇	R ₈	R ₉
Beispiel 8-1	i-Pr-	-H	i-Pr-
Beispiel 8-2	-NH ₂	-H	Ph-
Beispiel 8-3	-NH ₂	Ph-	-Me
Beispiel 8-4	-2-Py	-H	-2-Py
Beispiel 8-5	-NH ₂	Ph-	-CO ₂ Et
Beispiel 8-6	-NH ₂	-Me	Ph-
Beispiel 8-7	-NH ₂	p-MeOPh-	-Bn
Beispiel 8-8	-NH ₂	EtOCOCH ₂ CH ₂ -	-Me
Beispiel 8-9	-NH ₂	-H	p-MeO ₂ CPh-
Beispiel 8-10	-NH ₂	-H	-tBu
Beispiel 8-11	p-MeOPh-	-H	p-MeOPh-
Beispiel 8-12	-Me	-Me	-Me
Beispiel 8-13	-NH ₂	-H	-2-Thienyl
Beispiel 8-14	-Me	-H	EtOCOCH ₂ CH ₂ -
Beispiel 8-15	EtOCOCH ₂ CH ₂ -	-H	-Me
Beispiel 8-16	-Bn	-H	-CO ₂ Et

Beispiel 8-17	-Me	-H	-Me
Beispiel 8-18	HOOCCH ₂ CH ₂ CONH-	-H	Ph-
Beispiel 8-19	-NH ₂	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-20	-Me	-H	-COOH
Beispiel 8-21	-CO ₂ Et	-H	-Me
Beispiel 8-22	iPrCONH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-23	N-Succinyl	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-24	HOOCCH ₂ CH ₂ CONH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-25	4-PyridinylCONH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-26	1-MorpholinylCONH	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-27	p-CN-PhCONH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-28	p-Pyridinyl-	-H	-Me
Beispiel 8-29	NprNHCONH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-30	-NH ₂	-H	-3-Py
Beispiel 8-31	p-ClPh-SO ₂ NH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-32	p-I-PhSO ₂ NH-	-H	p-Pyridinyl-
Beispiel 8-33	-3-Py	-H	-Me
Beispiel 8-34	p-MeO-PhSO ₂ NH-	-H	p-Pyridinyl-

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der folgenden Formel:



worin

R_2 -NR₃C(O)NR₄R₅ oder -NR₃C(O)R₄ ist;

R₃ ist gerades oder verzweigtes Alkyl substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl, cyclisches Alkyl substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl, oder Alkenyl substituiert mit Carboxy oder Heteroaryl;

R₄ ist Wasserstoff, gerades oder verzweigtes Alkyl, welches substituiert sein kann, cyclisches Alkyl, welches substituiert sein kann, oder Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, oder es kann mit R₃ oder R₅ einen Ring von 5–7 Gliedern bilden;

R₅ ist Wasserstoff, gerades oder verzweigtes Alkyl, welches substituiert sein kann, cyclisches Alkyl, welches substituiert sein kann, oder Alkenyl, Aryl, Heteroaryl, oder es kann mit R₃ oder R₄ einen Ring von 5–7 Gliedern bilden;

seine entsprechenden Enantiomere, Diastereoisomere oder Tautomere;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz.

2. Die Verbindung von Anspruch 1, worin R₂ -NR₃C(O)R₄ ist.

3. Die Verbindung von Anspruch 2, worin die Verbindung gewählt ist aus

5-((Pyridin-4-ylcarbonyl){4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-phenyl}amino)pentansäure;

2-Methyl-N-[4-(1H-tetrazol-5yl)butyl]-N5-[4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl]propanamid;

5-{[Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino]-pentansäure;

5-{(2-Hydroxy-2-methyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;

{(3-Phenyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure;

{Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure; und
 {Propionyl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure.

4. Die Verbindung von Anspruch 1, worin R_2 -NR₃C(O)NR₄R₅ ist.

5. Die Verbindung von Anspruch 4, worin die Verbindung gewählt ist aus

5-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{Pyrrolidin-1-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{3,3-Diethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-(2-Cyano-ethyl)-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-Cyclohexyl-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 6-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-hexansäure;
 6-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-hexansäure;
 7-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-heptansäure;
 7-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-heptansäure;
 Morpholin-4-carbonsäure [4-(1H-Tetrazol-5-yl)-butyl]-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amid;
 3-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-propionsäure;
 4-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-buttersäure;
 3-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-propionsäure; und
 4-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-buttersäure.

6. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Verbindungen wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten, die durch die Hemmung der Malonyl CoA Decarboxylase (MCD) in einem Säugetier, das eine solche Hemmung benötigt, moduliert werden.

7. Die Verwendung von Anspruch 6, worin die Verbindung gewählt ist aus

5-((Pyridin-4-ylcarbonyl)(4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-phenyl)amino)pentansäure;
 2-Methyl-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl]-N5-[4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl]propanamid;
 5-{{Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{(2-Hydroxy-2-methyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 {{(3-Phenyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure;
 {{Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure; und
 {{Propionyl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure.

8. Die Verwendung von Anspruch 6, worin die Verbindung gewählt ist aus

5-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{Pyrrolidin-1-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{3,3-Diethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-(2-Cyano-ethyl)-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-Cyclohexyl-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 6-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-hexansäure;
 6-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-hexansäure;
 7-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-heptansäure;
 7-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-heptansäure;
 Morpholin-4-carbonsäure [4-(1H-Tetrazol-5-yl)-butyl]-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amid;

3-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-propionsäure;
 4-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-buttersäure,
 3-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-propionsäure; und
 4-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-buttersäure.

9. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten, die mit einem Anstieg in der Malonyl-CoA-Konzentration assoziiert sind, wobei der Anstieg zu einer Verschiebung des Fettsäuremetabolismus zum Kohlenhydratmetabolismus in einem Patienten führt.

10. Die Verwendung von Anspruch 9, worin die Verbindung gewählt ist aus
 5-((Pyridin-4-ylcarbonyl){4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-phenyl}amino)pentansäure;
 2-Methyl-N-[4-(1H-tetrazol-5yl)butyl]-N5-{4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl}propanamid;
 5-{Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{(2-Hydroxy-2-methyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 {(3-Phenyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure;
 {Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure; und
 {Propionyl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure.

11. Die Verwendung von Anspruch 9, worin die Verbindung gewählt ist aus
 5-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-pentansäure;
 5-((Pyrrolidin-1-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)pentansäure;
 5-{3,3-Diethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{3-(2-Cyano-ethyl)-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{3-Cyclohexyl-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 6-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-hexansäure;
 6-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-hexansäure;
 7-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-heptansäure;
 7-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-heptansäure;
 Morpholin-4-carbonsäure [4-(1H-Tetrazol-5-yl)-butyl]-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amid;
 3-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-propionsäure;
 4-((Morpholin-4-carbonyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino)-buttersäure;
 3-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-propionsäure; und
 4-{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-buttersäure.

12. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Krankheiten, die mit dem Fettsäure- und Glukosemetabolismus assoziiert sind, vermittelt durch Malonyl-CoA Decarboxylase, in einem Patienten.

13. Die Verwendung von Anspruch 12, worin die Verbindung gewählt ist aus
 5-((Pyridin-4-ylcarbonyl){4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]-phenyl}amino)pentansäure;
 2-Methyl-N-[4-(1H-tetrazol-5yl)butyl]-N5-{4-[2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-(trifluormethyl)ethyl]phenyl}propanamid;
 5-{Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{(2-Hydroxy-2-methyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 {(3-Phenyl-propionyl)-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure;
 {Isobutyryl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure; und
 Propionyl-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-essigsäure.

14. Die Verwendung von Anspruch 12, worin die Verbindung gewählt ist aus
 5-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{Pyrrolidin-1-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-pentansäure;
 5-{{3,3-Diethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-(2-Cyano-ethyl)-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 5-{{3-Cyclohexyl-3-ethyl-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-pentansäure;
 6-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-ureido}-hexansäure;
 6-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-amino}-hexansäure;
 7-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-ureido}-heptansäure;
 7-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-amino}-heptansäure;
 Morpholin-4-carbonsäure [4-(1H-Tetrazol-5-yl)-butyl]-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amid;
 3-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-amino}-propionsäure;
 4-{{Morpholin-4-carbonyl}-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)-phenyl]-amino}-buttersäure;
 3-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-ureido}-propionsäure; und
 4-{{3-Ethyl-3-(4-hydroxy-butyl)-1-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-trifluormethyl-ethyl)phenyl]-ureido}-buttersäure.
15. Die Verwendung gemäß Anspruch 12, worin die Krankheit eine kardiovaskuläre Krankheit ist.
16. Die Verwendung gemäß Anspruch 15, worin die kardiovaskuläre Krankheit ein kongestive Herzinsuffizienz ist.
17. Die Verwendung gemäß Anspruch 15, worin die kardiovaskuläre Krankheit eine ischämische kardiovaskuläre Krankheit ist.
18. Die Verwendung gemäß Anspruch 17, worin die ischämische kardiovaskuläre Krankheit Angina Pectoris ist.
19. Die Verwendung gemäß Anspruch 12, worin die Krankheit Diabetes ist.
20. Die Verwendung gemäß Anspruch 12, worin die Krankheit Fettleibigkeit ist.
21. Die Verwendung gemäß Anspruch 12, worin die Krankheit Azidose ist.
22. Die Verwendung gemäß Anspruch 12, worin die Krankheit Krebs ist.
23. Die Verbindung von Anspruch 1, worin das Heteroaryl ein 5-gliedriger Ring ist.
24. Die Verbindung von Anspruch 23, worin das Heteroaryl mindestens ein Stickstoffatom hat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen