



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 03 623 T2 2006.01.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 406 898 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 03 623.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/22897

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 756 522.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 03/008411

(86) PCT-Anmeldetag: 18.07.2002

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 30.01.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.04.2004

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 06.04.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.01.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 417/12 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

306621 P 19.07.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

CV Therapeutics, Inc., Palo Alto, Calif., US

(72) Erfinder:

IBRAHIM, Prabha, Mountain View, US; SHENK,
Kevin, Palo Alto, US; ELZEIN, Elfatih, Fremont,
US; PALLE, Venkata, DLF-Phase II Gургоан
122001, IN; ZABLOCKI, Jeff, Mountain View, US;
REHDER, Kenneth, Durham, US

(74) Vertreter:

Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman
Vossius, Dr. Martin Grund, Dr. Georg Schnappauf,
81679 München

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS FETTSAÜRE-OXIDATI-
ONSINHIBITOREN

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 eingereicht, 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 Erfindung betrifft neue Piperazinderivate und deren Verwendung bei der Behandlung verschiedener Erkrankungszustände, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Vorhof- und Kammerarrhythmien, intermittierendes Hinken, Prinzmetal-Angina (Variant-Angina), stabile und instabile Angina, belastungsinduzierte Angina, dekompensierte Herzinsuffizienz, Ischämie, Reperfusionsverletzung, Diabetes, Myokardinfarkt, und zur Erhöhung von HDL-Spiegeln im Plasma, während LDL-Spiegel abgesenkt werden. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten.

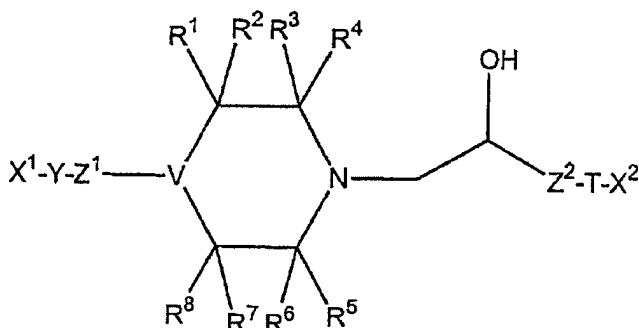
Hintergrund der Erfindung

[0002] Bestimmte Klassen von Piperazinverbindungen sind bekanntermaßen für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich Arrhythmien, Angina, Myokardinfarkt und ähnlicher Erkrankungen wie intermittierendes Hinken, geeignet. Zum Beispiel beschreibt die US-PS 4,567,264 eine Klasse von substituierten Piperazinverbindungen, die eine als Ranolazin, (\pm) -N-(2,6-Dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazinacetamid, bekannte Verbindung und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze einschließt, und ihre Verwendung bei den vorstehend genannten Erkrankungszuständen. Suzuki, T. et al., J. Med. Chem., 1997, 40(13), 2047–2052, beschreiben die Struktur-Aktivität-Beziehung von Chinolinderivaten für eine Umkehr einer Resistenz gegenüber mehreren Arzneimitteln bei Krebs.

[0003] Ungeachtet der wünschenswerten Eigenschaften, die Ranolazin, ein sehr wirksames Herzmedikament, von dem angenommen wird, dass es als Fettsäure-Oxidationshemmer wirkt, aufweist, verbleibt ein Bedarf für Verbindungen, die therapeutische Eigenschaften ähnlich zu Ranolazin aufweisen, jedoch wirksamer sind und eine längere Halbwertszeit aufweisen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer substituierter Piperazinverbindungen, die Fettsäure-Oxidationshemmer mit guten therapeutischen Halbwertszeiten sind. Dementsprechend betrifft die Erfindung in einem ersten Aspekt Verbindungen der Formel I:



Formel I

worin:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ und R^8 Wasserstoffatome oder C_{1-6} -Alkylgruppen sind,
 T ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine NR^{11} -Gruppe ist, worin R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist,
 V eine $-N<-$ -Gruppe ist,
 X^1 eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe ist,
 X^2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe ist,
 Y eine gegebenenfalls substituierte monocyclische Heteroarylenylgruppe ist und
 Z^1 und Z^2 unabhängig voneinander Alkylengruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

[0005] Ein zweiter erfindungsgemäßer Aspekt betrifft pharmazeutische Formulierungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Exzipient umfassen.

[0006] In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung eine Verwendung von Verbindungen der Formel I für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands in einem Säuger, die/der durch Behandlung mit einem Fettsäure-Oxidationshemmer linderbar ist. Solche Erkrankungen umfassen in nicht begrenzender Weise einen Schutz von Skelettmuskeln vor einer Schädigung, die sich aus "Trauma ergibt, intermittierendes Hinken, Schock und kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Vorhof- und Kammerarrhythmien, Prinzmetal-Angina (Variant-Angina), stabile Angina, belastungsinduzierte Angina, dekompensierte Herzinsuffizienz, Diabetes, Myokardinfarkt, und zur Erhöhung von HDL-Spiegeln im Plasma während einer Absenkung von LDL-Spiegeln. Die Verbindungen der Formel I können auch für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Erhalten von bei der Transplantation verwendetem Spendergewebe und verwendeten Spenderorganen verwendet werden.

[0007] Bei den Verbindungen der Formel I umfasst eine bevorzugte Klasse diejenigen Verbindungen, in denen T ein Sauerstoffatom ist. In dieser Ausführungsform sind Z¹ und Z² vorzugsweise Methylengruppen. Eine bevorzugte Gruppe innerhalb dieser Klasse umfasst diejenigen Verbindungen, in denen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatom und Methylgruppe, insbesondere Verbindungen, in denen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ alle Wasserstoffatome sind oder R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ alle Wasserstoffatome sind und R⁴ eine Methylgruppe ist. Eine bevorzugte Untergruppe umfasst die Verbindungen, in denen X¹ eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist. Innerhalb dieser Untergruppe ist bevorzugt X² eine gegebenenfalls substituierte bicyclische Heteroarylgruppe.

[0008] Mehr bevorzugt innerhalb dieser Untergruppe sind die Verbindungen, in denen Y ein bivalenter Rest ist, der von Pyrazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2,4-Oxadiazol oder 1,3,4-Oxadiazol abgeleitet ist, insbesondere X¹ eine Phenylgruppe ist, die gegebenenfalls mit einer Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist, und X² aus 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-, 2-Cyclohexylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-, 2-Phenylbenzo-1,3-thiazol-5-yl- oder 2-Phenylbenzo-1,3-oxazol-5-yl-Gruppe ausgewählt ist. Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen, in denen X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist und X¹-Y- eine 3-(4-t-Butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl-Gruppe ist oder X¹-Y- eine 5-(4-Trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe ist oder X¹-Y- eine 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-oxazol-3-yl-Gruppe ist oder X¹-Y- eine 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)isoxazol-3-yl-Gruppe ist oder X¹-Y- eine 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)oxazol-4-yl-Gruppe ist.

Definitionen und allgemeine Merkmale

[0009] Der Begriff "Alkylgruppe" betrifft eine monovalente verzweigte oder nicht verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, n-Hexyl-, n-Decyl-, Tetradecylgruppen und dergleichen.

[0010] Der Begriff "substituierte Alkylgruppe" betrifft:

1) eine Alkylgruppe wie vorstehend definiert mit 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Casboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclic-, Heterocycloxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition beschränkt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, oder

2) eine Alkylgruppe wie vorstehend definiert, die durch 1–5 Atome oder Gruppen unterbrochen ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Schwefelatom und -NR_a-Gruppe, worin R_a ausgewählt ist aus Wasserstoffatom, Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkenyl-, Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, oder

3) eine Alkylgruppe wie vorstehend definiert, die sowohl 1–5 wie vorstehend definierte Substituenten aufweist als auch durch 1–5 Atome oder Gruppen wie vorstehend definiert unterbrochen ist.

[0011] Der Begriff "Niederalkylgruppe" betrifft eine monovalente verzweigte oder nicht verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, n-Hexylgruppen und dergleichen.

[0012] Der Begriff "substituierte Niederalkylgruppe" betrifft eine wie vorstehend definierte Niederalkylgruppe mit 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, wie für eine substituierte Alkylgruppe definiert, oder eine wie vorstehend definierte Niederalkylgruppe, die durch 1–5 Atome, wie für eine substituierte Alkylgruppe definiert, unterbrochen ist, oder eine wie vorstehend definierte Niederalkylgruppe, die sowohl 1–5 Substituenten, wie vorstehend definiert, aufweist als auch durch 1–5 Atome, wie vorstehend definiert, unterbrochen ist.

[0013] Der Begriff "Alkylengruppe" betrifft einen bivalenten Rest einer verzweigten oder nicht verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffkette, vorzugsweise mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie Methyl- (CH_2-), Ethylengruppen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), die Propylenisomere (wie $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) und dergleichen.

[0014] Der Begriff "Niederalkylengruppe" betrifft einen bivalenten Rest einer verzweigten oder nicht verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffkette mit vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

[0015] Der Begriff "substituierte Alkylengruppe" betrifft:

(1) eine wie vorstehend definierte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocycloxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, $-\text{SO}-\text{Alkyl}$ -, $-\text{SO}-\text{Aryl}$ -, $-\text{SO}-\text{Heteroaryl}$ -, $-\text{SO}_2-\text{Alkyl}$ -, $-\text{SO}_2-\text{Aryl}$ - und $-\text{SO}_2-\text{Heteroarylgruppen}$. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carbonyl-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF_3- , Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ -Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, oder

(2) eine wie vorstehend definierte Alkylengruppe, die durch 1–5 Atome oder Gruppen unterbrochen ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Schwefelatom und NR_a- Gruppe, worin R_a ausgewählt ist aus Wasserstoffatom, gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclgruppen oder Gruppen, die ausgewählt sind aus Carbonyl-, Carboxyester-, Carboxyamid- und Sulfonylgruppen, oder

(3) eine wie vorstehend definierte Alkylengruppe, die sowohl 1–5 wie vorstehend definierte Substituenten aufweist als auch durch 1–20 wie vorstehend definierte Atome unterbrochen ist. Beispiele für substituierte Alkylengruppen sind Chlormethylen- ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), Aminoethylen- ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), Methylaminoethylengruppe ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), 2-Carboxypropylenisomere ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), Ethoxyethyl- ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Ethylmethylaminoethyl- ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-Ethoxy-2-(2-ethoxyethoxy)ethangruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) und dergleichen.

[0016] Der Begriff "Aralkylgruppe" betrifft eine Arylgruppe, die kovalent an eine Alkylengruppe gebunden ist, worin Aryl- und Alkylengruppen hier definiert sind. "Gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe" betrifft eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, die kovalent an eine gegebenenfalls substituierte Alkylengruppe gebunden ist. Beispiele für solche Aralkylgruppen sind Benzyl-, Phenylethyl-, 3-(4-Methoxyphenyl)propylgruppen und dergleichen.

[0017] Der Begriff "Alkoxygruppe" betrifft die Gruppe $\text{R}-\text{O}-$, worin R eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe ist oder R eine Gruppe $-\text{Y}-\text{Z}$ ist, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Alkylengruppe ist und Z eine gegebenenfalls substituierte Alkenylgruppe, gegebenenfalls substituierte Alkinylgruppe oder gegebenenfalls substituierte Cycloalkenylgruppe ist, worin die Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkinylgruppen wie hierin definiert sind. Bevorzugte Alkoxygruppen sind gegebenenfalls substituierte Alkyl-O--Gruppen und umfassen beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, tert-Butoxy-, sec-Butoxy-, n-Pentoxy-, n-Hexoxy-, 1,2-Dimethylpropoxy-, Trifluormethoxygruppen und dergleichen.

[0018] Der Begriff "Alkylthiogruppe" betrifft die Gruppe $\text{R}-\text{S}-$, worin R wie für eine Alkoxygruppe definiert ist.

[0019] Der Begriff "Alkenylgruppe" betrifft einen monovalenten Rest einer verzweigten oder nicht verzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffgruppe mit vorzugsweise 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, insbesondere 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch mehr bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1–6, vorzugsweise 1 Doppelbindung (Vinylgruppe). Bevorzugte Alkenylgruppen umfassen Ethenyl- oder Vinylgruppe (-CH=CH₂), 1-Propylen- oder Allylgruppe (-CH₂CH=CH₂), Isopropylengruppe (-C(CH₃)=CH₂), Bicyclo[2.2.1]heptengruppe und dergleichen. Für den Fall, dass eine Alkenylgruppe an ein Stickstoffatom gebunden ist, kann die Doppelbindung nicht zu dem Stickstoffatom alpha-ständig sein.

[0020] Der Begriff "Niederalkenylgruppe" betrifft eine wie vorstehend definierte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

[0021] Der Begriff "substituierte Alkenylgruppe" betrifft eine wie vorstehend definierte Alkenylgruppe mit 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocycloxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0022] Der Begriff "Alkinylgruppe" betrifft einen monovalenten Rest einer ungesättigten Kohlenwasserstoffgruppe, vorzugsweise mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch mehr bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und mindestens 1 und vorzugsweise 1–6 Stellen einer Acetylen-Ungesättigtheit (Dreifachbindung). Bevorzugte Alkinylgruppen umfassen Ethinyl- (-C≡CH), Propargylgruppe (oder Prop-1-in-3-yl-Gruppe, -CH₂C≡CH) und dergleichen. In dem Fall, dass die Alkinylgruppe an ein Stickstoffatom gebunden ist, kann die Dreifachbindung zu dem Stickstoffatom nicht alpha-ständig sein.

[0023] Der Begriff "substituierte Alkinylgruppe" betrifft eine wie vorstehend definierte Alkinylgruppe mit 1 bis 5 Substituenten und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocycloxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0024] Der Begriff "Aminocarbonylgruppe" betrifft die Gruppe -C(O)NRR, worin jede Gruppe R unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclgruppe ist oder beide R-Gruppen verbunden sind, um eine heterocyclische Gruppe (wie eine Morpholinogruppe) zu bilden. Wenn nicht durch die Definition anders begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0025] Der Begriff "Acylaminogruppe" betrifft die Gruppe -NRC(O)R, worin jede Gruppe R unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclgruppe ist. Wenn nicht durch die Definition anders begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0026] Der Begriff "Acyloxygruppe" betrifft die Gruppen -O(O)C-Alkylgruppe, -O(O)C-Cycloalkylgruppe, -O(O)C-Arylgruppe, -O(O)C-Heteroarylgruppe und -O(O)C-Heterocyclgruppe. Wenn nicht durch die Definition anders begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein,

die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0027] Der Begriff "Arylgruppe" betrifft eine aromatische carbocyclische Gruppe aus 6 bis 20 Kohlenstoffatomen mit einem einzelnen Ring (z.B. eine Phenylgruppe) oder mehreren Ringen (z.B. eine Biphenylgruppe) oder mehreren kondensierten (fusionierten) Ringen (z.B. eine Naphthyl- oder Anthrylgruppe). Bevorzugte Arylgruppen umfassen Phenyl-, Naphthylgruppen und dergleichen.

[0028] Wenn nicht durch die Definition für den Arylsubstituenten anderweitig begrenzt, können solche Arylgruppen gegebenenfalls mit 1–5 Substituenten, vorzugsweise 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0029] Der Begriff "Aryloxygruppe" betrifft die Gruppe Aryl-O-, worin die Arylgruppe wie vorstehend definiert ist, und gegebenenfalls substituierte Arylgruppen, ebenfalls wie vorstehend definiert, umfasst. Der Begriff "Arylthiogruppe" betrifft die Gruppe R-S-, worin R wie für eine Arylgruppe definiert ist.

[0030] Der Begriff "Aminogruppe" betrifft die Gruppe -NH₂.

[0031] Der Begriff "substituierte Aminogruppe" betrifft die Gruppe -NRR, worin jede Gruppe R unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl-, Cycloalkyl-, Carboxyalkyl- (z.B. Benzylloxycarbonyl-), Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylgruppen, mit der Maßgabe, dass beide R-Gruppen nicht ein Wasserstoffatom sind, oder eine Gruppe -Y-Z ist, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Alkylengruppe ist und Z eine Alkenyl-, Cycloalkenyl- oder Alkinylgruppe ist. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0032] Der Begriff "Carboxyalkylgruppe" betrifft die Gruppen -C(O)O-Alkylgruppe, -C(O)O-Cycloalkylgruppe, worin die Alkyl- und Cycloalkylgruppen wie hier definiert sind und gegebenenfalls weiter mit Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierter Amino-, Cyan- oder -S(O)_nR-Gruppe substituiert sein können, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0033] Der Begriff "Cycloalkylgruppe" betrifft cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen mit einem einzelnen cyclischen Ring oder mehreren kondensierten Ringen. Solche Cycloalkylgruppen umfassen beispielsweise Einzelring-Strukturen wie Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclooctylgruppen und dergleichen oder Mehrfachring-Strukturen wie Adamantanyl- und Bicyclo[2.2.1]heptangruppen oder cyclische Alkylgruppen, an die eine Arylgruppe kondensiert ist, wie Indan und dergleichen.

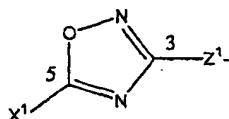
[0034] Der Begriff "substituierte Cycloalkylgruppe" betrifft Cycloalkylgruppen mit 1–5 Substituenten und vorzugsweise 1–3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Arylthio-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0035] Der Begriff "Halogenatom" oder "Halogen" betrifft Fluor-, Brom-, Chlor- und Iodatome.

[0036] Der Begriff "Acylgruppe" bezeichnet eine Gruppe -C(O)R, worin R ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe, gegebenenfalls substituierte Heterocyclgruppe, gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe ist.

[0037] Der Begriff "Heteroarylgruppe" betrifft eine aromatische Gruppe (d.h. eine ungesättigte Gruppe), die 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen, innerhalb mindestens eines Rings umfasst. Wenn nicht durch die Definition für den Heteroarylsubstituenten anderweitig begrenzt, können solche Heteroarylgruppen gegebenenfalls mit 1–5 Substituenten, vorzugsweise 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist. Solche Heteroarylgruppen können einen einzelnen Ring (wie Pyridyl-, Furyl-, Oxadiazolyl-, Oxazolyl-, Isooxazolyl-, Pyrazolylgruppen) oder mehrere kondensierte Ringe (wie bicyclische Heteroarylgruppen, z.B. Indolizinyl-, Benzothiazolyl-, Benzoxazolyl-, Benzothienylgruppen und dergleichen) aufweisen. Beispiele für Stickstoff-Heterocyclen und -Heteroarylgruppen umfassen in nicht begrenzender Weise Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Pyridin-, Pyrazin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Indolizin-, Isoindol-, Indol-, Indazol-, Purin-, Chinolizin-, Isochinolin-, Chinolin-, Phthalazin-, Naphthylpyridin-, Chinoxalin-, Chinazolin-, Cinnolin-, Pteridin-, Carbazol-, Carbolin-, Phenanthridin-, Acridin-, Phenanthrolin-, Isothiazol-, Phenazin-, Isoxazol-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Imidazolidin-, Imidazolinguellen und dergleichen, genauso wie N-Alkoxygruppe-Stickstoffatom-enthaltende Heteroarylverbindungen.

[0038] Der Begriff "Heteroarylengruppe" oder "Heteroarylenylgruppe" betrifft einen bivalenten Rest einer Heteroarylgruppe wie vorstehend definiert. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie 3,5-[1,2,4]Oxadiazol-5-enyl-, 2,4-[1,3]Oxazol-5-enyl-, 2,5-[1,3]Oxazol-5-enyl-, 3,5-Isooxazol-5-enyl-, 3,4-Pyrazol-5-enyl-, 3,5-Pyrazol-5-enylgruppen und dergleichen. Zum Beispiel ist eine 3,5-[1,2,4]Oxadiazol-5-enylgruppe im Zusammenhang mit einer Verbindung der Formel I wie folgt:



[0039] Wenn nicht anders durch die Definition für den Heteroaryl- oder Heteroarylensubstituenten begrenzt, können solche Heteroarylengruppen gegebenenfalls mit 1–5 Substituenten, vorzugsweise 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist.

[0040] Der Begriff "Heteroaryloxygruppe" betrifft die Gruppe Heteroarylgruppe-O-.

[0041] Der Begriff "Heterocyclgruppe" betrifft eine monovalente gesättigte oder teilweise ungesättigte Gruppe mit einem einzigen Ring oder mehreren kondensierten Ringen und 1 bis 40 Kohlenstoffatomen und 1 bis 10 Heteroatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Heteroatomen, die aus Stickstoff-, Schwefel-, Phosphor- und/oder Sauerstoffatomen ausgewählt sind, in dem Ring.

[0042] Wenn nicht anders durch die Definition für den heterocyclischen Substituenten begrenzt, können solche heterocyclischen Gruppen gegebenenfalls mit 1–5 und vorzugsweise 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclithio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocycl-, Heterocycloxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter mit 1–3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Alkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃, Amino-, substituierten Amino-, Cyan- und -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist. Heterocyclische Gruppen können einen einzigen Ring oder mehrere kondensierte Ringe aufweisen. Bevorzugte heterocyclische Gruppen umfassen Tetrahydrofuranyl-, Morpholino-, Piperidinylgruppen und der gleichen.

[0043] Der Begriff "Thiolgruppe" betrifft die Gruppe -SH.

[0044] Der Begriff "substituierte Alkylthiogruppe" betrifft die Gruppe -S-substituierte Alkylgruppe.

[0045] Der Begriff "Heteroarylthiolgruppe" betrifft die Gruppe -S-Heteroarylgruppe, worin die Heteroarylgruppe wie vorstehend definiert ist, einschließlich gegebenenfalls substituierter Heteroarylgruppen, wie ebenfalls vorstehend definiert.

[0046] Der Begriff "Sulfoxidgruppe" betrifft eine Gruppe -S(O)R, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist. "Substituierte Sulfoxidgruppe" betrifft eine Gruppe -S(O)R, worin R eine substituierte Alkyl-, substituierte Aryl- oder substituierte Heteroarylgruppe, wie hier definiert, ist.

[0047] Der Begriff "Sulfongruppe" betrifft eine Gruppe -S(O)₂R, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist.

[0048] "Substituierte Sulfongruppe" betrifft eine Gruppe -S(O)₂R, worin R eine substituierte Alkyl-, substituierte Aryl- oder substituierte Heteroarylgruppe, wie hier definiert, ist.

[0049] Der Begriff "Ketogruppe" betrifft eine Gruppe -C(O)-. Der Begriff "Thiocarbonylgruppe" betrifft eine Gruppe -C(S)-. Der Begriff "Carboxygruppe" betrifft eine Gruppe -C(O)-OH.

[0050] "Gegebenenfalls" oder "optional" bedeutet, dass das anschließend beschriebene Ereignis oder der anschließend beschriebene Umstand auftreten oder nicht auftreten kann und dass die Beschreibung Fälle umfasst, bei denen dieses Ereignis oder dieser Umstand auftritt, und Fälle umfasst, bei denen dieses nicht der Fall ist.

[0051] Der Begriff "Verbindung der Formel I" soll die erfindungsgemäßen Verbindungen, wie beschrieben, und die pharmazeutisch verträglichen Salze, pharmazeutisch verträglichen Ester und Propharmaka solcher Verbindungen umfassen.

[0052] Der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" betrifft die Menge einer Verbindung der Formel I, die ausreichend ist, bei einer Verabreichung an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, eine Behandlung wie nachstehend definiert zu bewirken. Die therapeutisch wirksame Menge wird abhängig von dem behandelten Patienten und Erkrankungszustand, dem Gewicht und Alter des Patienten, der Schwere des Erkrankungszustands, der Verabreichungsweise und dergleichen abhängen, was einfach durch den Fachmann bestimmt werden kann.

[0053] Der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" bedeutet eine jegliche Behandlung einer Erkrankung bei einem Säuger, einschließlich:

- (i) Verhindern der Erkrankung, d.h. Veranlassen, dass sich die klinischen Symptome der Erkrankung nicht entwickeln,
- (ii) Hemmen der Erkrankung, d.h. Anhalten der Entwicklung von klinischen Symptomen und/oder
- (iii) Lindern der Erkrankung, d.h. Bewirken einer Regression von klinischen Symptomen.

[0054] In manchen Fällen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, Säuren- und/oder Basen-

salze durch das Auftreten von Amino- und/oder Carboxylgruppen oder dazu ähnlichen Gruppen zu bilden. Der Begriff "pharmazeutisch verträgliches Salz" betrifft Salze, die die biologische Wirksamkeit und die biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel I beibehalten und biologisch oder anderweitig nicht unerwünscht sind. Pharmazeutisch verträgliche Basen-Additionssalze können aus anorganischen und organischen Basen hergestellt werden. Von anorganischen Basen abgeleitete Salze umfassen beispielsweise Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium- und Magnesiumsalze. Von organischen Basen abgeleitete Salze umfassen in nicht begrenzender Weise Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen wie Alkylaminen, Dialkylaminen, Trialkylaminen, substituierten Alkylaminen, Di(substituierte Alkylgruppe)aminen, Tri(substituierte Alkylgruppe)aminen, Alkenylaminen, Dialkenylaminen, Trialkenylaminen, substituierten Alkenylaminen, Di(substituierte Alkenylgruppe)aminen, Tri(substituierte Alkenylgruppe)aminen, Cycloalkylaminen, Di(cycloalkylgruppe)aminen, Tri(cycloalkylgruppe)aminen, substituierten Cycloalkylaminen, disubstituierten Cycloalkylaminen, trisubstituierten Cycloalkylaminen, Cycloalkenylaminen, Di(cycloalkenylgruppe)aminen, Tri(cycloalkenylgruppe)aminen, substituierten Cycloalkenylaminen, disubstituierten Cycloalkenylaminen, trisubstituierten Cycloalkenylaminen, Arylaminen, Diarylaminen, Triarylaminen, Heteroarylaminen, Diheteroarylaminen, Triheteroarylaminen, heterocyclischen Aminen, diheterocyclischen Aminen, triheterocyclischen Aminen, gemischten Di- und Triaminen, worin mindestens zwei der Substituenten an dem Amin unterschiedlich sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Alkyl-, substituierter Alkyl-, Alkenyl-, substituierter Alkenyl-, Cycloalkyl-, substituierter Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, substituierter Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl-, heterocyclischer Gruppe und dergleichen. Ebenfalls umfasst sind Amine, worin die zwei oder drei Substituenten zusammen mit dem Amin-Stickstoffatom eine heterocyclische oder Heteroarylgruppe bilden.

[0055] Spezifische Beispiele für geeignete Amine umfassen beispielsweise Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Tri(isopropyl)amin, Tri(n-propyl)amin, Ethanolamin, 2-Dimethylaminoethanol, Tromethamin, Lysin, Arginin, Histidin, Coffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Ethylendiamin, Glucosamin, N-Alkylglucamine, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin, Morpholin, N-Ethylpiperidin und dergleichen.

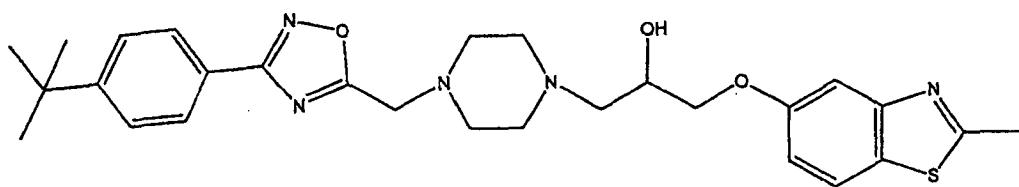
[0056] Pharmazeutisch verträgliche Säure-Additionssalze können aus anorganischen und organischen Säuren hergestellt werden. Von anorganischen Säuren abgeleitete Salze umfassen Salze von Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen. Von organischen Säuren abgeleitete Salze umfassen Salze von Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen.

[0057] Wie hierin verwendet, umfasst "pharmazeutisch verträglicher Träger" ein jegliches und alle Lösungsmittel, Dispersionsmedien, Beschichtungen, antibakteriellen und antimykotischen Mittel, isotonischen und re-sorptionsverzögernden Mittel und dergleichen. Die Verwendung solcher Medien und Mittel für pharmazeutisch wirksame Substanzen ist bekannt. Außer wenn ein jegliches herkömmliches Medium oder Mittel mit dem wirksamen Bestandteil inkompatibel ist, ist seine Verwendung in den therapeutischen Zusammensetzungen vorgesehen. Ergänzende aktive Bestandteile können auch in die Zusammensetzungen eingebaut werden.

[0058] "Fettsäure-Oxidationshemmer" betrifft Verbindungen, die eine ATP-Produktion aus der Oxidation von Fettsäuren unterdrücken und dementsprechend eine ATP-Produktion aus der Oxidation von Glucose und Lactat stimulieren. Im Herzen erfolgt der Großteil der ATP-Produktion durch die Metabolisierung von Fettsäuren. Die Metabolisierung von Glucose und Lactat stellt einen geringeren Anteil von ATP bereit. Jedoch ist die Bildung von ATP aus Fettsäuren weniger effizient im Hinblick auf einen Sauerstoffverbrauch als die Bildung von ATP aus der Oxidation von Glucose und Lactat. Somit führt die Verwendung von Fettsäure-Oxidationshemmern zu einer höheren Energieproduktion pro verbrauchtem Sauerstoffmolekül, was eine wirksamere Versorgung des Herzens mit Energie ermöglicht. Fettsäure-Oxidationshemmer sind daher insbesondere für eine Behandlung einer ischämischen Umgebung geeignet, in der Sauerstoffspiegel verringert sind.

Nomenklatur

[0059] Die Bezeichnung und Nummerierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist anhand einer beispielhaften Verbindung der Formel I veranschaulicht, in der R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-t-Butylphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind:

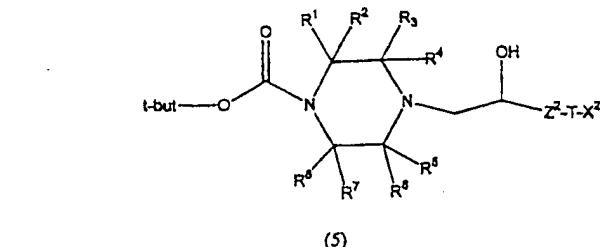
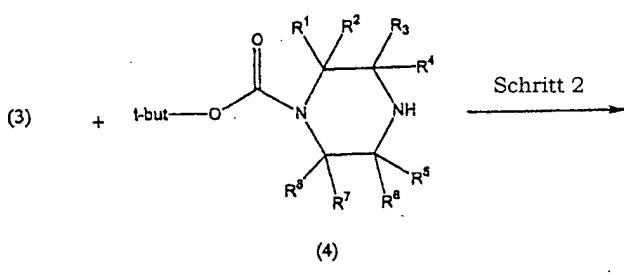
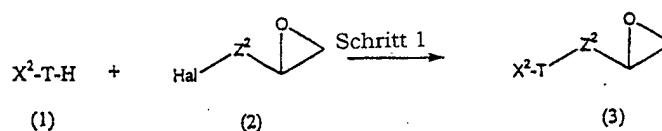


[0060] Diese Verbindung wird wie folgt bezeichnet: 3-(4-(3-(4-(tert-Butyl)phenyl)1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl-1-(2-methylbenzothiazol-5-yl)propan-2-ol.

Synthese der Verbindungen der Formel I

[0061] Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in Reaktionsschema I gezeigt.

REAKTIONSSSCHEMA I



Formel I

worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Y, Z^1$ und Z^2 wie in der Zusammenfassung der Erfindung definiert sind, Hal ein Halogenatom ist und t-but eine tertäre Butylgruppe ist.

Ausgangsmaterialien

[0062] Die Verbindungen der Formeln (1), (2) und (4) sind entweder käuflich verfügbar oder können mit Hilfe herkömmlicher Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden.

[0063] Zum Beispiel ist der Vorläufer einer Verbindung der Formel (4), worin R¹ und R⁵ zusammengenommen einer verbrückenden Methylengruppe, d.h.



entsprechen, käuflich verfügbar [(1S,4S)-(+)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptan] oder kann durch ein in J. Org. Chem., 1990, 55, 1684–7, beschriebenes Verfahren hergestellt werden. In ähnlicher Weise können der Vorläufer einer Verbindung der Formel (4), worin R¹ und R⁵ zusammengenommen einer verbrückenden Ethylengruppe entsprechen, und der Vorläufer einer Verbindung der Formel (4), worin R¹ und R⁷ zusammengenommen einer verbrückenden Ethylengruppe entsprechen, gemäß veröffentlichter Verfahren hergestellt werden, die sich in J. Med. Chem., 1974, 17, 481–7, finden. Der Vorläufer einer Verbindung der Formel (4), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ Wasserstoffatome sind und R⁸ eine -C(O)NH₂-Gruppe ist, wird anhand von Piperazin-2-carboxamid, einer käuflich erhältlichen Verbindung, hergestellt.

Schritt 1 – Herstellung einer Verbindung der Formel (3)

[0064] Die Verbindung der Formel (3) wird in herkömmlicher Weise durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (1), z.B. 5-Hydroxy-2-methylbenzothiazol, mit einem Epoxid der Formel (2) hergestellt. Im Allgemeinen werden die zwei Verbindungen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Keton, z.B. Aceton, und einer tertiären organischen Base oder einer anorganischen Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, bei etwa Rückflusstemperatur etwa 8–48 Stunden, vorzugsweise über Nacht, gemischt. Sobald die Reaktion im Wesentlichen vollständig ist, wird das Produkt der Formel (3) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Filtration, Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck, gefolgt von Chromatographie des Rückstands auf Silicagel, isoliert. Alternativ kann nach Filtration das Produkt aus dem Filtrat kristallisiert werden.

Schritt 2 – Herstellung einer Verbindung der Formel (5)

[0065] Die Verbindung der Formel (3) wird sodann mit einem geschützten Piperazin der Formel (4) umgesetzt. Im Allgemeinen werden die zwei Verbindungen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem halogenierten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Ytterbium(III)trifluormethansulfonat, gemischt. In der Gegenwart eines Katalysators erfolgt die Umsetzung bei etwa 0–30°C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, für etwa 8–48 Stunden, vorzugsweise über Nacht. Ohne einen Katalysator wird das Gemisch für einen ähnlichen Zeitraum in Ethanol und bei Gegenwart von Triethylamin refluxiert. Sobald die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (5) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck, gefolgt von Chromatographie des Rückstands auf Silicagel, isoliert.

Schritt 3 – Herstellung einer Verbindung der Formel (6)

[0066] Die Verbindung der Formel (5) wird sodann durch Hydrolyseren des t-Butylesters entschützt. Im Allgemeinen wird die Verbindung der Formel (5) in einem Gemisch aus einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem halogenierten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, und einer starken Säure wie Trifluoressigsäure gelöst. Die Umsetzung erfolgt bei etwa 0–30°C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, für etwa 8–48 Stunden, vorzugsweise über Nacht. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (6) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Zugabe einer Base, um überschüssige Säure zu entfernen, und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck, isoliert.

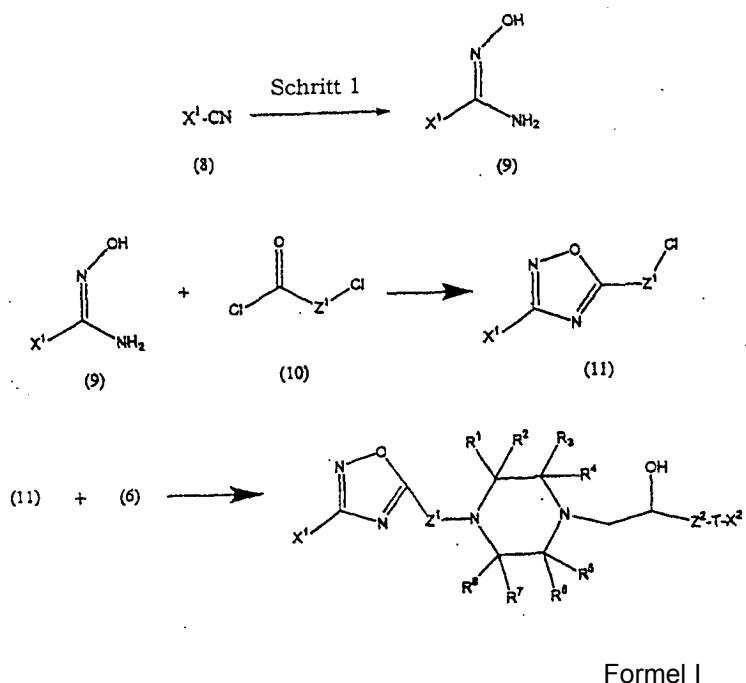
Schritt 4 – Herstellung einer Verbindung der Formel I

[0067] Die Verbindung der Formel (6) wird sodann mit einer Verbindung der Formel (7) (X¹-Y-Z¹-Hal) wie 3-(4-Trifluormethylphenyl)-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol umgesetzt. Im Allgemeinen werden die zwei Verbindungen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem protischen Lösungsmittel wie Ethanol, in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, vorzugsweise Triethylamin, gemischt. Die Umset-

zung erfolgt bei etwa 30–100°C, vorzugsweise bei etwa Rückfluss für etwa 8–48 Stunden, vorzugsweise über Nacht. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel I in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

[0068] Eine alternative Synthese der Verbindungen der Formel I, worin Y ein 1,2,4-Oxadiazol-Derivat ist, ist in Reaktionsschema II gezeigt.

REAKTIONSSCHEMA II



Formel I

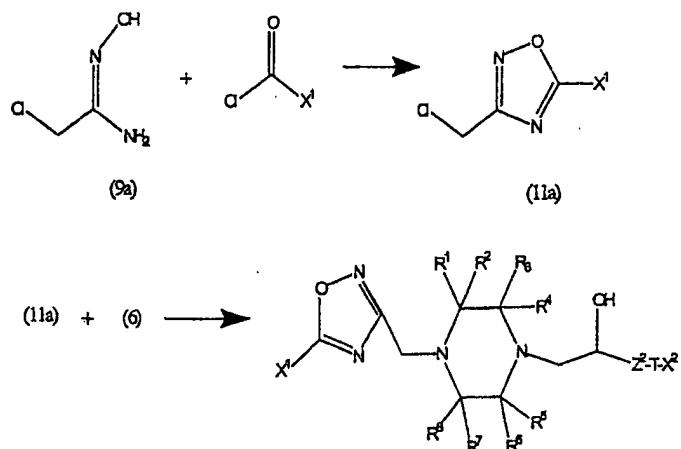
[0069] Die Verbindung der Formel (9) wird durch eine bekannte Reaktion, durch Umsetzen eines Nitrils der Formel $X^1\text{CN}$ mit einem Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol in Gegenwart einer tertiären Base, vorzugsweise Triethylamin, bei etwa 0°C, hergestellt.

[0070] Die Verbindung der Formel (9) wird mit einem Chloralkanoylchlorid der Formel (10) wie Chloracetylchlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan bei etwa –10 bis –30°C, gefolgt von einer Umsetzung bei etwa 85°C, um eine Verbindung der Formel (11) bereitzustellen, umgesetzt.

[0071] Die Verbindung der Formel (11) wird sodann mit einer Verbindung der Formel (6) in der gleichen Art und Weise, wie in Reaktionsschema I gezeigt, umgesetzt. Alternativ dazu kann die Verbindung der Formel (11) mit tert-Butylpiperazincarboxylat umgesetzt werden, das sodann in herkömmlicher Art und Weise (Säurebedingungen) entschützt wird. Die so hergestellte Verbindung wird sodann mit einem Epoxid der Formel (3), wie in Reaktionsschema I gezeigt, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I bereitzustellen.

[0072] Dies stellt eine Verbindung der Formel I bereit, in der eine 3-substituierte [1,2,4]Oxadiazol-5-yl-Gruppe an ein Piperazin gebunden ist. Um das entsprechende 5-substituierte [1,2,4]Oxadiazol-3-yl-Derivat herzustellen, wird eine Verbindung der Formel (9a) mit einem Säurechlorid-Derivat $X^1\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ umgesetzt, um ein 3-Chlor-methyl-Derivat eines [1,2,4]Oxadiazols der Formel (11a) zu ergeben, das sodann mit einer Verbindung der Formel (6) umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben, worin Y eine 5-substituierte [1,2,4]Oxadiazol-3-yl-Gruppe ist, wie in Reaktionsschema III gezeigt.

REAKTIONSSCHEMA III



Formel I

[0073] Die Chlormethylverbindung der Formel (9a) wird mit Hilfe einer bekannten Reaktion, durch Umsetzen von Chloracetonitril mit Hydroxylaminhydrochlorid unter wässrigen Bedingungen in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumcarbonat, bei etwa 0°C, hergestellt.

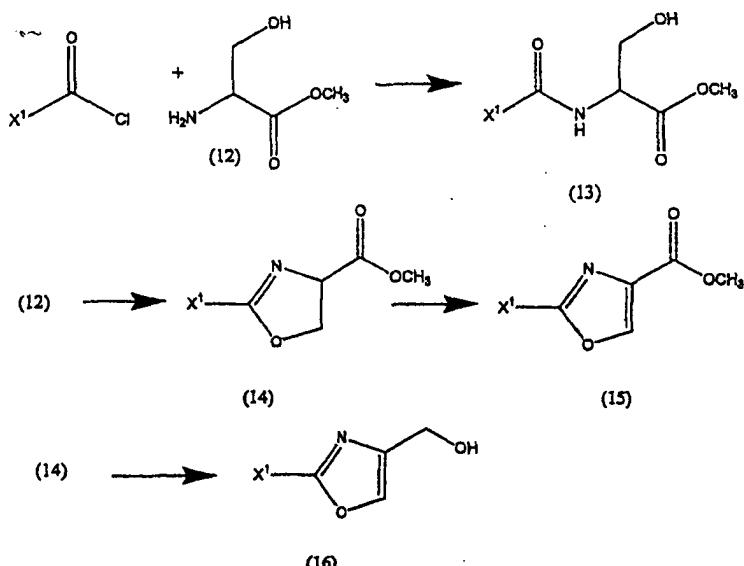
[0074] Das 2-Chloracetoxamidoim der Formel (9a), das auf diese Art und Weise hergestellt wird, wird mit einem Säurechlorid der Formel X¹C(O)Cl in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer gehinderten tertiären Base, in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei etwa Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Das Produkt wird isoliert und auf etwa 80–120°C für etwa 2–3 Tage erhitzt. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (11a) in herkömmlicher Art und Weise isoliert.

[0075] Die Verbindung der Formel (11a) wird sodann mit einer Verbindung der Formel (6) umgesetzt, die wie vorstehend gezeigt hergestellt wird. Im Allgemeinen werden die zwei Verbindungen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem protischen Lösungsmittel wie Ethanol, in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, vorzugsweise Triethylamin, gemischt. Die Umsetzung erfolgt bei etwa 30–100°C, vorzugsweise bei etwa Rückfluss, für etwa 24–72 Stunden, vorzugsweise etwa 48 Stunden. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel I in herkömmlicher Art und Weise wie durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

[0076] Alternativ dazu kann die Verbindung der Formel (11a) mit tert-Butylpiperazincarboxylat umgesetzt werden, das sodann in herkömmlicher Art und Weise (Säurebedingungen) entschützt wird. Die Verbindung, die auf diese Art und Weise hergestellt wird, wird sodann mit einem Epoxid der Formel (3), wie in Reaktionsschema I gezeigt, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I bereitzustellen.

[0077] Eine etwas andere Reaktionssequenz wird verwendet, um Verbindungen der Formel I herzustellen, in denen Y eine gegebenenfalls substituierte Oxazolgruppe ist, wie in Reaktionsschema IV gezeigt.

REAKTIONSSCHEMA IV



Schritt 1

[0078] Eine Verbindung der Formel $X^1C(O)Cl$ wird mit käuflich verfügbarem Methyl-2-amino-3-hydroxypropanoat (12) umgesetzt. Im Allgemeinen werden die zwei Verbindungen in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, vorzugsweise Triethylamin, gemischt. Die Umsetzung erfolgt anfänglich bei etwa $0^\circ C$ für etwa 5 Minuten, sodann bei etwa Raumtemperatur für etwa 30 Minuten. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (13) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

Schritt 2

[0079] Die Verbindung der Formel (13) wird sodann durch Umsetzen mit Diisopropylazodicarboxylat oder der gleichen in Gegenwart von Triphenylphosphin cyclisiert, um ein 4-Carboxymethoxy-1,3-oxazolin der Formel (14) bereitzustellen. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei etwa Raumtemperatur für 1–5 Tage. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (14) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

Schritt 3

[0080] Das Oxazolin der Formel (14) wird sodann zu einem 4-Carboxymethyl-1,3-oxazol-Derivat der Formel (15) durch Umsetzen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei etwa Rückfluss für 1–2 Tage umgewandelt. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (15) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

Schritt 4

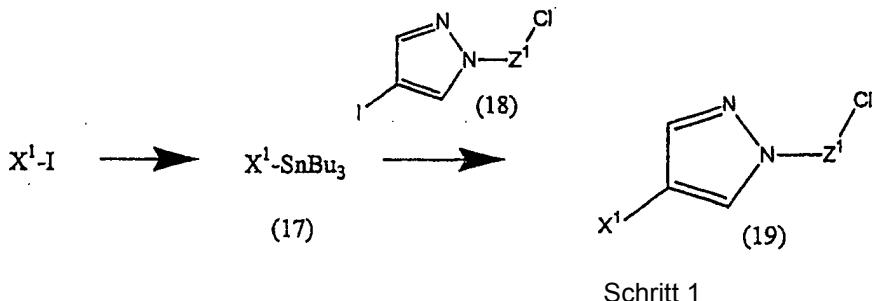
[0081] Die Carbomethoxygruppe der Verbindung der Formel (15) wird sodann in herkömmlicher Art und Weise zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert, um eine Verbindung der Formel (16) bereitzustellen. Zum Beispiel erfolgt diese Reaktion durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einem etherischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei etwa $0^\circ C$. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (16) in herkömmlicher Art und Weise, z.B. durch Abstoppen von überschüssigem Reduktionsmittel mit Wasser, Extraktion mit einem inerten Lösungsmittel wie Ethylacetat, Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie, isoliert.

[0082] Die Hydroxymethylverbindung der Formel (16), die auf diese Art und Weise hergestellt wird, wird mit einem Reagenz umgesetzt, das zu einer Umwandlung der Hydroxygruppe zu einer Abgangsgruppe fähig ist, z.B. durch Umwandeln zu einem Chlorid auf herkömmliche Art und Weise oder vorzugsweise durch Umsetzen

mit einem Sulfonylchlorid wie Umsetzen mit Methansulfonylchlorid, um ein Mesylat zu bilden. Das Mesylat wird sodann mit einer Verbindung der Formel (6) in der gleichen Art und Weise, wie in Reaktionsschema I gezeigt, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I bereitzustellen, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Oxa-zolgruppe ist.

[0083] Eine andere Reaktionssequenz wird verwendet, um Verbindungen der Formel (8) herzustellen, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Pyrazolgruppe ist, wie in Reaktionsschema V gezeigt.

REAKTIONSSCHEMA V



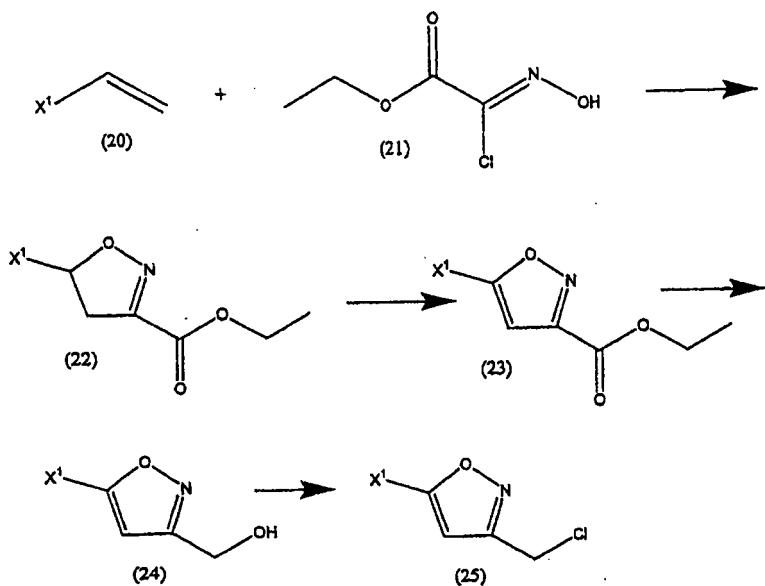
Schritt 1

[0084] Die käuflich verfügbare Iodverbindung der Formel X^+I^- wird mit n-Butyllithium bei einer Temperatur von etwa -50°C bis -80°C in einem inerten Lösungsmittel wie Diethylether etwa 1 Stunde umgesetzt. Zu dem so hergestellten Anion wird Tri-n-butylstannan gegeben und nach etwa 1 Stunde wird dem Gemisch erlaubt, sich auf Raumtemperatur einzustellen. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (17) in herkömmlicher Art und Weise isoliert, z.B. durch Abstoppen von überschüssigem Reduktionsmittel mit Ammoniumchlorid/Wasser, Extraktion mit einem inerten Lösungsmittel wie Ether und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck.

Schritt 2

[0085] Das Zinn-Derivat der Formel (17) wird sodann mit einem gegebenenfalls substituierten Pyrazol-Derivat der Formel (18) gemischt. Diese Verbindungen sind entweder käuflich verfügbar oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie Acetonitril in Gegenwart von Triphenylarsin, Kupferiodid und Pd auf Kohlenstoff bei einer Temperatur von etwa 60–100°C für etwa 1–3 Tage. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (19) in herkömmlicher Art und Weise isoliert, z.B. durch Filtration, Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck und Chromatographie des Rückstands. Verbindungen der Formel (7), worin Y eine gegebenenfalls substituierte Isoxazolgruppe ist, werden, wie in Reaktionsschema VI gezeigt, hergestellt.

REAKTIONSSCHEMA VI



Schritt 1

[0086] Ein Vinyl-Derivat der Formel (20) wird mit Ethyl-2-chlor-2-(hydroxyamino)acetat (21) in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran in Gegenwart einer tertiären Base wie Triethylamin etwa 30 Minuten bis 4 Stunden umgesetzt. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (22) in herkömmlicher Art und Weise isoliert.

Schritt 2

[0087] Die Verbindung der Formel (22) wird sodann zu einem 4-Carboxyethyl-1,2-oxazol-Derivat der Formel (23) durch Umsetzen mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei etwa Rückfluss für 1–2 Tage umgewandelt. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (23) in herkömmlicher Art und Weise isoliert, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie.

Schritt 3

[0088] Die Carboxyethylgruppe der Verbindung der Formel (23) wird sodann auf herkömmliche Art und Weise zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert, um eine Verbindung der Formel (24) bereitzustellen. Diese Reaktion erfolgt z.B. durch Reduktion mit Natriumborhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol bei etwa 0°C für etwa 2–8 Stunden. Wenn die Umsetzung im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (24) in herkömmlicher Art und Weise isoliert, z.B. durch Abstoppen von überschüssigem Reduktionsmittel mit Wasser, Extraktion mit einem inerten Lösungsmittel wie Ethylacetat, Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck, gefolgt von Chromatographie.

Schritt 4

[0089] Die Hydroxymethylgruppe der Verbindung der Formel (24) wird sodann zu einer Chlormethylgruppe in herkömmlicher Art und Weise, z.B. mit Hilfe von Thionylchlorid, umgewandelt, um eine Verbindung der Formel (25) bereitzustellen. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan bei etwa 0°C für etwa 5 Minuten, gefolgt von einem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur. Wenn die Reaktion im Wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Produkt der Formel (25) in herkömmlicher Art und Weise isoliert, z.B. durch Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck.

[0090] Die Verbindung der Formel (25) wird sodann mit einem Piperazin-Derivat der Formel (6) in der gleichen Art und Weise, wie in Reaktionsschema I gezeigt, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I bereitzustellen, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Isoxazolgruppe ist.

Allgemeine Verwendbarkeit

[0091] Die Verbindungen der Formel I sind wirksam bei der Behandlung von Zuständen, von denen bekannt ist, dass sie auf eine Verabreichung von Fettsäure-Oxidationshemmern reagieren, einschließlich eines Schutzes von Skelettmuskeln gegenüber einer Schädigung, die sich aus Trauma ergibt, intermittierendem Hinken, Schock und kardiovaskulärer Erkrankungen, einschließlich Vorhof- und Kammerarrhythmien, Prinzmetal-Angina (Variant-Angina), stabiler Angina, Ischämie und Reperfusionsverletzung in Herz, Niere, Leber und Gehirn, belastungsinduzierter Angina, dekompensierter Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Es wurde kürzlich gezeigt, dass Fettsäure-Oxidationshemmer Glucosespiegel bei diabetischen Patienten modifizieren, wodurch sie ein neues Verfahren zur Behandlung von Diabetes und insbesondere eine wirksame Behandlung von Angina bei Diabetikern bereitstellen. Es wurde auch gezeigt, dass Fettsäure-Oxidationshemmer Plasma-HDL-Spiegel erhöhen und LDL-Spiegel bei Säugern verringern, wodurch sie ein Verfahren zur Behandlung von koronarer Arterienerkrankung bereitstellen. Die Verbindungen der Formel I können auch verwendet werden, um Spendergewebe und -organe, die bei Transplantationen verwendet werden, zu erhalten, und können zusammen mit Thrombolytika, Antikoagulanzien und anderen Mitteln verabreicht werden.

Testen

[0092] Ein Testen von Aktivität erfolgt wie in den vorstehend genannten Patenten und Patentanmeldungen und in den nachstehenden Beispielen beschrieben und mit Hilfe von Verfahren, die dem Fachmann geläufig sind.

[0093] Die Verbindungen der Formel I werden gewöhnlich in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Die Erfindung stellt daher pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die als wirksamen Bestandteil eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon und ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Exzipienzen, Träger, einschließlich inerter fester Verdünnungsmittel und Füllstoffe, Verdünnungsmittel, einschließlich steriler wässriger Lösung und verschiedenster organischer Lösungsmittel, Permeationsverstärker, Löslichkeitsverstärker und Adjuvanzien enthalten. Die Verbindungen der Formel I können alleine oder in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden in an sich bekannter Weise hergestellt (vgl. z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA, 17. Auflage (1985) und "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc., 3. Auflage (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Hrsg.).

Verabreichung

[0094] Die Verbindungen der Formel I können in entweder einer einzigen oder mehreren Dosen durch eine jegliche anerkannte Verabreichungsweise von Mitteln mit ähnlichen Anwendungsgebieten verabreicht werden, beispielsweise wie in denjenigen Patenten und Patentanmeldungen beschrieben, die hierin genannt sind, einschließlich rektal, bukkal, intranasal und transdermal, durch intraarterielle Injektion, intravenös, intraperitoneal, parenteral, intramuskulär, subkutan, oral, topisch, als Inhalationsmittel oder mit Hilfe einer imprägnierten oder beschichteten Vorrichtung wie einem Stent oder einem in die Arterie eingebrachten zylindrischen Polymer.

[0095] Eine Verabreichungsart ist parenteral, insbesondere durch Injektion. Die Formen, in die die erfundungsgemäß neuen Zusammensetzungen für eine Verabreichung durch Injektion eingebaut werden können, umfassen wässrige oder Ölsuspensionen oder Emulsionen mit Sesamöl, Maisöl, Baumwollsamenöl oder Erdnussöl sowie Elixiere, Mannitol-, Dextrose- oder eine sterile wässrige Lösung und ähnliche pharmazeutische Träger. Wässrige Lösungen in Kochsalzlösung werden auch herkömmlicherweise für eine Injektion eingesetzt, sind jedoch im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung weniger bevorzugt. Ethanol, Glycerin, Propylenglykol, flüssiges Polyethylenglykol und dergleichen (und geeignete Gemische davon), Cyclodextrin-Derivate und Pflanzenöle können auch verwendet werden. Die richtige Fluidität kann z.B. durch die Verwendung einer Beschichtung wie Lecithin, durch die Aufrechterhaltung der benötigten Partikelgröße im Fall einer Dispersion und durch die Verwendung von Tensiden beibehalten werden. Die Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antimykotische Mittel wie Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimerosal und dergleichen erreicht werden.

[0096] Sterile injizierbare Lösungen werden durch Einbau der Verbindung der Formel I in der benötigten Menge in das geeignete Lösungsmittel mit verschiedenen anderen, vorstehend aufgelisteten Bestandteilen, wie erforderlich, gefolgt von einer Filtersterilisierung, hergestellt. Im Allgemeinen werden Dispersionen durch Einbau der verschiedenen sterilisierten wirksamen Bestandteile in einen sterilen Träger, der das Haupt-Dispersionsmedium und die erforderlichen anderen Bestandteile aus den vorstehend aufgelisteten enthält, hergestellt. Im Fall von sterilen Pulvern für die Herstellung von sterilen injizierbaren Lösungen sind die bevorzugten Herstellungsverfahren Vakuumtrocknungs- und Gefriertrocknungstechniken, die ein Pulver des wirksamen Bestandteils zusammen mit einem jeglichen weiteren erwünschten Bestandteil aus einer zuvor steril filtrierten Lösung davon ergeben.

[0097] Verbindungen der Formel I können in einen Stent durch beispielsweise Diffusion imprägniert oder auf den Stent beispielsweise in einer Gelform unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann im Hinblick auf die vorliegende Beschreibung bekannt sein werden, geschichtet werden.

[0098] Eine orale Verabreichung ist ein anderer Verabreichungsweg für die Verbindungen der Formel I. Eine Verabreichung kann mit Hilfe einer Kapsel oder enteralen beschichteten Tabletten oder dergleichen erfolgen. Bei der Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, wird der wirksame Bestandteil gewöhnlich mit Hilfe eines Exzipient verdünnt und/oder in einen derartigen Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, Packung, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn das Exzipient als ein Verdünnungsmittel dient, kann es in Form eines festen, halbfesten oder flüssigen Materials (wie vorstehend beschrieben) vorliegen, das als ein Vehikel, Träger oder Medium für den wirksamen Bestandteil fungiert. Somit können die Zusammensetzungen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Lutschpastillen, Packungen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als ein Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, die beispielsweise bis zu 10

Gew.-% der wirksamen Verbindung enthalten, Weich- und Hartgelatinekapseln, sterilen injizierbaren Lösungen und sterilen abgepackten Pulvern vorliegen.

[0099] Einige Beispiele für geeignete Exzipienzen beinhalten Lactose, Dextrose, Sucrose, Sorbitol, Mannitol, Stärken, Gummi arabicum, Calciumphosphat, Alginate, Tragant, Gelatine, Calciumsilikat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, steriles Wasser, Sirup und Methylcellulose. Die Formulierungen können weiterhin enthalten: Schmiermittel wie Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl, Benetzungsmittel, Emulgierungs- und Suspendierungsmittel, Konservierungsmittel wie Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Süßungsmittel und Geschmacksstoffe.

[0100] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können formuliert werden, so dass sie eine rasche, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des wirksamen Bestandteils nach einer Verabreichung an den Patienten bereitstellen, wobei bekannte Verfahren eingesetzt werden. Arzneimittel-Zufuhrsysteme mit gesteuerter Freisetzung für eine orale Verabreichung umfassen osmotische Pumpensysteme und Auflösungssysteme mit Polymer-beschichteten Reservoirs oder Arzneimittel-Polymermatrix-Formulierungen. Beispiele für Systeme mit gesteuerter Freisetzung sind in den US-PSen 3,845,770, 4,326,525, 4,902,514 und 5,616,345 beschrieben. Eine weitere Formulierung für eine Verwendung in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet transdermale Zufuhrvorrichtungen ("Pflaster"). Solche transdermalen Pflaster können verwendet werden, um eine kontinuierliche oder diskontinuierliche Infusion erfindungsgemäßer Verbindungen in gesteuerten Mengen bereitzustellen. Der Aufbau und die Verwendung von transdermalen Pflastern für die Verabreichung von pharmazeutischen Mitteln ist bekannt; vgl. beispielsweise US-PSen 5,023,252, 4,992,445 und 5,001,139. Solche Pflaster können für eine kontinuierliche, pulsatile oder bedarfsabhängige Zufuhr von pharmazeutischen Mitteln entworfen sein.

[0101] Die Zusammensetzungen werden vorzugsweise in einer Einheitsdosisform formuliert. Der Begriff "Einheitsdosisform" betrifft physikalisch getrennte Einheiten, die als einheitliche Dosen für menschliche Lebewesen und andere Säuger geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge an aktivem Material, von dem berechnet wurde, dass es die erwünschte therapeutische Wirkung erzeugt, zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Exzipienz enthält (z.B. eine Tablette, Kapsel, Ampulle). Die Verbindungen der Formel I sind über einen breiten Dosisbereich wirksam und werden im Allgemeinen in einer pharmazeutisch wirksamen Menge verabreicht. Vorzugsweise enthält für eine orale Verabreichung jede Dosiseinheit 1 mg bis 2 g einer Verbindung der Formel I und enthält für eine parenterale Verabreichung vorzugsweise 0,1 bis 700 mg einer Verbindung der Formel I. Man wird jedoch erkennen, dass die Menge der Verbindung der Formel I, die eigentlich verabreicht wird, durch den behandelnden Arzt im Hinblick auf relevante Umstände, einschließlich des zu behandelnden Zustands, des gewählten Verabreichungswegs, der tatsächlich verabreichten Verbindung und ihrer relativen Aktivität, des Alters, Gewichts und der Reaktion des einzelnen Patienten, der Schwere der Symptome des Patienten und dergleichen, bestimmt werden wird.

[0102] Für eine Herstellung fester Zusammensetzungen wie Tabletten wird der hauptsächliche aktive Bestandteil mit einem pharmazeutischen Exzipienz gemischt, um eine feste Vorformulierungszusammensetzung zu ergeben, die ein homogenes Gemisch einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Wenn diese Vorformulierungszusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, ist gemeint, dass der aktive Bestandteil gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so dass die Zusammensetzung einfach in gleich wirksame Einheitsdosisformen wie Tabletten, Pillen und Kapseln unterteilt werden kann.

[0103] Die erfindungsgemäßen Tabletten oder Pillen können beschichtet oder anderweitig vermengt werden, um eine Dosisform bereitzustellen, die den Vorteil einer verlängerten Wirkung bietet, oder um vor den sauren Bedingungen im Magen zu schützen. Zum Beispiel kann die Tablette oder Pille eine innere Dosis- und eine äußere Dosiskomponente umfassen, wobei die letztere in Form eines Überzugs über die erstere vorliegt. Die zwei Komponenten können durch eine enterale Schicht voneinander getrennt sein, die dazu dient, einem Zerfall im Magen entgegenzuwirken und der inneren Komponente zu ermöglichen, in intakter Form in das Duodenum zu gelangen, oder bezüglich der Freisetzung verzögert zu sein. Eine Vielzahl von Materialien kann für solche enteralen Schichten oder Beschichtungen verwendet werden, wobei derartige Materialien eine Reihe von polymerischen Säuren und Gemischen von polymerischen Säuren mit Materialien wie Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat beinhalten.

[0104] Zusammensetzungen für eine Inhalation oder Insufflation beinhalten Lösungen und Suspensionen in pharmazeutisch verträglichen wässrigen oder organischen Lösungsmitteln oder Gemischen davon und Pulver. Die flüssigen oder festen Zusammensetzungen können geeignete pharmazeutisch verträgliche Exzipienzen wie vorstehend beschrieben enthalten. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen durch den oralen oder

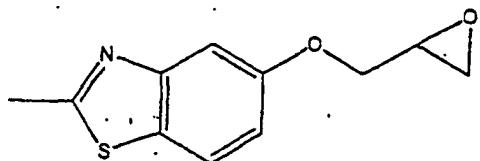
nasalen respiratorischen Weg für eine lokale oder systemische Wirkung verabreicht. Zusammensetzungen in vorzugsweise pharmazeutisch verträglichen Lösungsmitteln können durch die Verwendung von inerten Gasen vernebelt werden. Vernebelte Lösungen können direkt aus der Vernebelungsvorrichtung inhaliert werden oder die Vernebelungsvorrichtung kann an eine Gesichtsmaske oder eine intermittierende Positivdruck-Atmungsmaschine angebracht werden. Lösungs-, Suspensions- oder Pulverzusammensetzungen können vorzugsweise oral oder nasal aus Vorrichtungen verabreicht werden, die die Formulierung in einer geeigneten Weise zu führen.

[0105] Die nachstehenden Beispiele sollen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung zeigen. Diejenigen Verbindungen, die nicht von den Ansprüchen umfasst sind, sind nur für Vergleichszwecke angegeben. Der Fachmann wird erkennen, dass die in den nachstehenden Beispielen beschriebenen Techniken darstellen, von denen der Erfinder festgestellt hat, dass sie gut bei der Durchführung der Erfindung funktionieren, und sie können daher als bevorzugte Ausführungsformen betrachtet werden.

BEISPIEL 1

Herstellung einer Verbindung der Formel (3)

A. Herstellung einer Verbindung der Formel (3), worin T ein Sauerstoffatom ist, X^2 eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist und Z^2 eine Methylengruppe ist



[0106] Ein Gemisch aus 2-Methylbenzothiazol-5-ol (6,0 g, 36 mmol), eine Verbindung der Formel (1), (S)-(+)-Epichlorhydrin (20 ml, 182 mmol), eine Verbindung der Formel (2), und Kaliumcarbonat (20 g, 144 mmol) in Aceton (100 ml) wurde auf Rückfluss erhitzt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt und über Celite 512 filtriert. Das Filtrat wurde verdampft (unter vermindertem Druck), um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde auf Silicagel chromatographisch aufgetrennt, wobei mit 20% Ethylacetat/Hexanen eluiert wurde, um 2-Methyl-5-(S)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol als weißen Feststoff (6,2 g, 28 mmol) zu ergeben.

B. Herstellung einer Verbindung der Formel (3), worin T ein Sauerstoffatom ist, X^2 eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist und Z^2 eine Methylengruppe ist

[0107] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend unter 1A beschrieben wurde, wurde unter Austausch von 2-Methylbenzothiazol-5-ol gegen 2-Phenylbenzoxazol-5-ol eine Verbindung der Formel (3), worin X^2 eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist, T ein Sauerstoffatom ist und Z^2 eine Methylengruppe ist, nämlich 2-Phenyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzoxazol, hergestellt.

[0108] In ähnlicher Weise wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel (3) hergestellt: 2-Methoxy-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzol und 2-Fluor-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzol.

C. Herstellung einer Verbindung der Formel (3), wobei T, X^2 und Z^2 variiert werden

[0109] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend unter 1A beschrieben wurde, jedoch bei optionalem Austausch von 2-Methylbenzothiazol-5-ol gegen andere Verbindungen der Formel (1) und optionalem Austausch von (S)-(+)-Epichlorhydrin gegen andere geeigneterweise substituierte Verbindungen der Formel (2) wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel (3) hergestellt: 2-Methyl-5-(R)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol,

2-Methyl-5-(RS)-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol,
 2-Methoxy-1-(oxiran-2-ylethoxy)benzol,
 2-Chlor-1-(oxiran-2-ylethoxy)benzol,
 2-Methyl-5-(oxiran-2-ylethoxy)benzothiazol,
 2-Fluor-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzol,
 4-Methoxy-1-(oxiran-2-ylmethoxy)benzol,
 8-Fluor-1-(oxiran-2-ylmethoxy)naphthalen,
 1-Fluor-2-(oxiran-2-ylmethoxy)naphthalen,

2-Ethyl-4-(oxiran-2-ylmethoxy)thiazol,
 4-Methyl-2-(oxiran-2-ylmethoxy)imidazol,
 2-Methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzimidazol und
 2-Phenyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzimidazol.

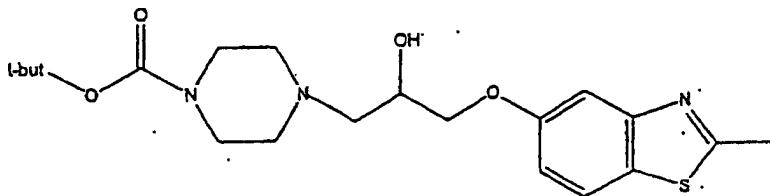
D. Herstellung einer Verbindung der Formel (3), wobei T, X² und Z² variiert werden

[0110] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 1A beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 2-Methylbenzothiazol-5-ol gegen andere Verbindungen der Formel (1) und optionalem Austausch von (S)-(+)-Epichlorhydrin gegen andere geeigneterweise substituierte Verbindungen der Formel (2) werden andere Verbindungen der Formel (3) hergestellt.

BEISPIEL 2

Herstellung einer Verbindung der Formel (5)

A. Herstellung einer Verbindung der Formel (5), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist und Z² eine Methylengruppe ist



[0111] Zu einer Lösung von 2-Methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol (6,2 g, 28 mmol), einer Verbindung der Formel (3), und tert-Butyl-1-piperazincarboxylat (5,7 g, 31 mmol), einer Verbindung der Formel (4), in Methylenchlorid (200 ml) wurde Ytterbium (111)-trifluormethansulfonat (1,73 g, 28 mmol) gegeben. Die sich ergebende Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft (unter vermindertem Druck), um einen Halbfeststoff zu ergeben, der auf Silicagel chromatographisch aufgetrennt wurde, wobei mit 5% Methanol/Methylenchlorid eluiert wurde, um 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester als ein klares Öl (9,5 g, 23 mmol) zu ergeben.

B. Herstellung einer Verbindung der Formel (5), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist und Z² eine Methylengruppe ist

[0112] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 2A beschrieben wurde, jedoch unter Austausch von 2-Methylbenzothiazol-5-yl gegen 2-Phenylbenzoxazol-5-yl wurde die Verbindung der Formel (3), worin X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist, T ein Sauerstoffatom ist und Z² eine Methylengruppe ist, nämlich 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester, hergestellt.

[0113] In ähnlicher Weise wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel (3) hergestellt: 4-[2-Hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und 4-[2-Hydroxy-3-(2-fluorphenoxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester.

C. Herstellung einer Verbindung der Formel (5), wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X² und Z² variiert werden

[0114] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 2A beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 2-Methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol gegen andere Verbindungen der Formel (3) und optionalem Austausch von tert-Butyl-1-piperazincarboxylat gegen andere Verbindungen der Formel (4) werden die nachstehenden Verbindungen der Formel (5) hergestellt:

4-[2-Hydroxy-4-(2-methoxyphenoxy)butyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-4-(2-fluorphenoxy)butyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-4-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)butyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(8-fluornaphth-1-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(1-fluornaphth-2-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(2-ethylthiazol-4-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,

4-[2-Hydroxy-3-(4-methylimidazol-4-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester,
 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzimidazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester und
 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenylbenzimidazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester.

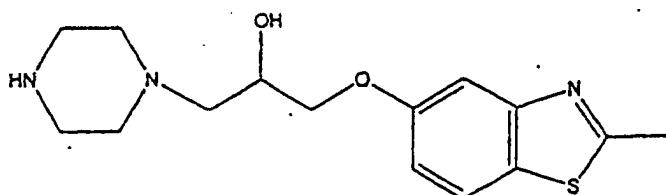
D. Herstellung einer Verbindung der Formel (5), wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X² und Z² variiert werden

[0115] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 2A beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 2-Methyl-5-(oxiran-2-ylmethoxy)benzothiazol gegen andere Verbindungen der Formel (3) und optionalem Austausch von tert-Butyl-1-piperazincarboxylat gegen andere Verbindungen der Formel (4) werden andere Verbindungen der Formel (5) hergestellt.

BEISPIEL 3

Herstellung einer Verbindung der Formel (6)

A. Herstellung einer Verbindung der Formel (6), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist und Z² eine Methylengruppe ist



[0116] Eine Lösung von 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (2,0 g, 4,9 mmol), eine Verbindung der Formel (5), und 25% Trifluoressigsäure/Methylenchlorid (20 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft (unter vermindertem Druck), um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde mit Aceton (20 ml) verdünnt und festes Kaliumcarbonat wurde hinzugefügt, bis das Schäumen abbrach. Das sich ergebende Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Lösung wurde über Celite 512 filtriert und das Filtrat eingedampft (unter vermindertem Druck), um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde über Nacht stark vermindertem Druck ausgesetzt, um 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol als ein klares viskoses Öl (3,4 g, 6,3 mmol) zu ergeben.

B. Herstellung einer Verbindung der Formel (6), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist und Z² eine Methylengruppe ist

[0117] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 3A beschrieben wurde, jedoch unter Austausch von 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester durch 4-[2-Hydroxy-3-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde die Verbindung der Formel (6), worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist, T ein Sauerstoffatom ist und Z² eine Methylengruppe ist, nämlich 1-(2-Phenylbenzoxazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol, hergestellt.

[0118] In ähnlicher Weise wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel (6) hergestellt:
 1-(2-Methoxyphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol und
 1-(2-Fluorphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol.

C. Herstellung einer Verbindung der Formel (6), wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X² und Z² variiert werden

[0119] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 3A beschrieben wurde, jedoch unter Austausch von 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester gegen andere Verbindungen der Formel (5) werden die nachstehenden Verbindungen der Formel (6) hergestellt:

1-(2-Methoxyphenoxy)-4-piperazin-1-ylbutan-3-ol,
 1-(2-Chlorphenoxy)-4-piperazin-1-ylbutan-3-ol,
 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-4-piperazin-1-ylbutan-3-ol,
 1-(2-Fluorphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 1-(4-Methoxyphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 1-(8-Fluornaphth-1-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 1-(1-Fluornaphth-2-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,

1-(2-Ethylthiazol-4-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 1-(4-Methylimidazol-4-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 1-(2-Methylbenzimidazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol und
 1-(2-Phenylbenzimidazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol.

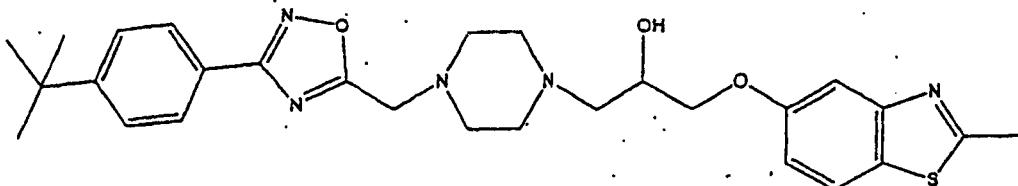
D. Herstellung einer Verbindung der Formel (6), wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X² und Z² variiert werden

[0120] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 3A beschrieben wurde, jedoch unter Austausch von 4-[2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester gegen andere Verbindungen der Formel (5) werden andere Verbindungen der Formel (6) hergestellt.

BEISPIEL 4

Herstellung einer Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-t-Butylphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind



[0121] Eine Lösung von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol (75 mg, 0,14 mmol), eine Verbindung der Formel (6), und 3-(4-tert-Butylphenyl)-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol (40 mg, 0,16 mmol) in 10% Trimethylamin/Ethanol wurde auf 73°C erhitzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abgedampft und der sich ergebende Rückstand durch PTLC (3% Methanol/Methylenchlorid) chromatographisch aufgetrennt. Das sich ergebende Öl wurde mit Methylenchlorid verdünnt und über Nacht stark verminderter Druck ausgesetzt, um 3-[4-[3-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol als einen weißen Feststoff (52 mg, 0,09 mmol) zu ergeben.

B. Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-t-Butylphenylgruppe ist, X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind

[0122] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 4A beschrieben wurde, jedoch unter Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen 1-(2-Phenylbenzoxazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol wurde die Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, X¹ eine 4-t-Butylphenylgruppe ist, X² eine 2-Phenylbenzoxazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist, T ein Sauerstoffatom ist und Z¹ und Z² beide Methylengruppen sind, nämlich 3-[4-[3-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol, hergestellt.

[0123] In ähnlicher Weise wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

3-[4-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(3-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-(5-Methylisoxazol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-1,3-thiazol-4-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

pan-2-ol,
 3-[4-[3-(4-Chlorphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[2-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(3-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-(5-Methylisoxazol-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[2-(4-Trifluormethylphenyl)-1,3-thiazol-4-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Chlorphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-phenylbenzoxazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol,
 1-[4-[5-(5-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-3-(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(3-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[3-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(5-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)propan-2-ol und
 3-[4-[5-(3-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)propan-2-ol.

C. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T, X^1, X^2, Z^1$ und Z^2 variiert werden

[0124] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 4A beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der Formel (6) und optionalem Austausch von 3-(4-tert-Butylphenyl)-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol gegen andere Verbindungen der Formel (7) werden die nachstehenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methoxyphenoxy)butan-3-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-chlorphenoxy)butan-3-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-4-piperazin-1-ylbutan-3-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-fluorphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(3-Trifluormethylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(4-methoxyphenoxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-t-Butylphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(8-fluornaphth-1-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Chlorphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(1-fluornaphth-2-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-ethylthiazol-4-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(4-Methylimidazol-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol,
 3-[4-[5-(2-Methylbenzimidazol-5-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol und
 3-[4-[3-(2-Phenylbenzimidazol-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.

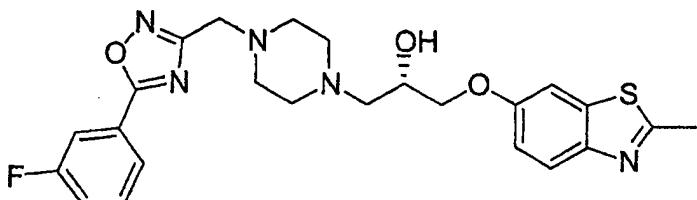
D. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

[0125] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in 4A beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der Formel (6) und optionalem Austausch von 3-(4-tert-Butylphenyl)-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol gegen andere Verbindungen der Formel (7) werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 5

Alternative Herstellung einer Verbindung der Formel I

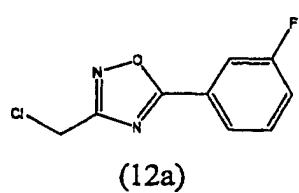
Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 3-Fluorphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind



A. Herstellung von 2-Chloracetamidoxim: Hydroxylaminhydrochlorid (85 g, 1,22 mol) in Wasser (250 ml) wurde mit Natriumcarbonat (60 g, 0,58 mol) behandelt und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Chloracetonitril (100 g, 1,32 mol) wurde über 2 Stunden hinzugegeben und die Reaktion weitere 2 Stunden fortgesetzt. Die sich ergebende Aufschämmung wurde filtriert, mit einer minimalen Menge an kaltem H₂O gewaschen und getrocknet, um 2-Chloracetamidoxim (55,0 g, 42%) zu ergeben.

B. 2-Chloracetamidoxim (1 g, 9,2 mmol) in Toluol (5 ml) bei 0°C unter N₂ wurde mit einer Lösung von N,N-Diisopropylethylamin (3,2 ml, 18,4 mmol) in Toluol (5 ml) behandelt. Nach 5 Minuten wurde eine Lösung von 3-Fluorbenzoylchlorid (1,49 g, 9,39 mmol) in Toluol (5 ml) langsam über 20 Minuten hinzugegeben. Der Reaktion wurde ermöglicht, sich über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat (~100 ml) abgestoppt und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, um ein Rohzwischenprodukt bereitzustellen, das in dem nächsten Schritt ohne eine weitere Aufreinigung verwendet wurde.

C.



Das Zwischenprodukt aus dem vorherigen Schritt wurde in Toluol (10 ml) gelöst und auf einem J-Kem™-Block bei 110°C 60 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde einkonzentriert und mittels Flash-Chromatographie (98:2 bis 90:10 Hexane-EtOAc) aufgetrennt, um 3-(Chlormethyl)-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol (242 mg, 12%), eine Verbindung der Formel (12a), zu ergeben. Formel I 3-(Chlormethyl)-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol (242 mg, 1,02 mmol) und 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol (309 mg, 1,0 mmol), eine Verbindung der Formel (6), in EtOH (8 ml) wurden mit Et₃N (0,5 ml, 3,57 mmol) behandelt und bei 90°C auf einem J-Kem-Block 48 Stunden refluxiert. Das Reaktionsprodukt wurde einkonzentriert und das Produkt mittels Flash-Chromatographie (90:10 EtOAc-MeOH) aufgereinigt, um 3-(4-{[5-(3-Fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol, eine Verbindung der Formel I, zu ergeben.

D. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, Y, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

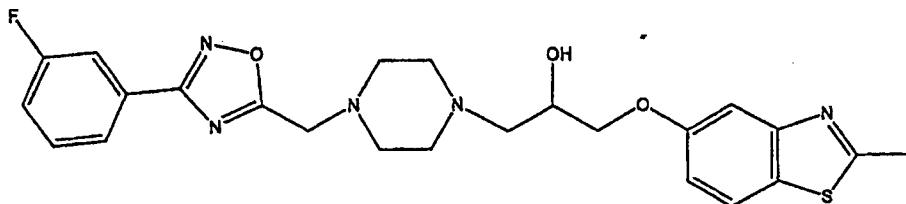
[0126] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in Beispiel 5 beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der

Formel (6) und optionalem Austausch von 3-Fluorbenzoylchlorid gegen andere Säurechloride werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 6

Alternative Herstellung einer Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X₁ eine 3-Fluorphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,2,4-Oxadiazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind



A. 3-Fluorbenzonitril (3,2 ml, 30 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (4,6 g, 65,8 mmol) in Ethanol (30 ml) bei 0°C wurden mit Triethylamin (9,6 ml, 69 mmol) behandelt. Der Lösung wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, und sodann wurde sie auf einem J-Kem-Block bei 80°C über Nacht geschüttelt. Nach Abkühlen wurde Ethylacetat (40 ml) hinzugefügt und der Niederschlag filtriert und mit Ethylacetat (~100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und einkonzentriert. Das Rohprodukt (3-Fluorphenyl)(hydroxyimino)methylamin (4,96 g, 107%), eine Verbindung der Formel (9), wurde in dem nächsten Schritt ohne eine weitere Aufreinigung verwendet.

B. (3-Fluorphenyl)(hydroxyimino)methylamin (4,96 g, 32,2 mmol) in Dichlorethan (45 ml) wurde auf -20°C abgekühlt und Diisopropylethylamin (22,5 ml, 130 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde 10 Minuten bei -20°C gerührt und sodann Chloracetylchlorid (11,25 ml, 141 mmol) tropfenweise über ~5 Minuten zugegeben. Der tiefschwarzen Lösung wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, und sodann wurde sie auf einem J-Kem-Block bei 85°C über Nacht geschüttelt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (200 ml) verdünnt, mit Wasser (2 ×) und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und zu einem schwarzen Öl einkonzentriert. Das Öl wurde in 9:1 Hexanen/Ethylacetat gelöst und über einem Ppropfen an SiO₂ filtriert. Der Ppropfen wurde zuerst mit 9:1 Hexanen/Ethylacetat und sodann mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden einkonzentriert und das Produkt, 5-(Chlormethyl)-3-(3-fluorphenyl)-1,2,4-oxadiazol, eine Verbindung der Formel (11), in dem nächsten Schritt ohne eine weitere Aufreinigung verwendet.

C. Zu 5-(Chlormethyl)-3-(3-fluorphenyl)-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 1,41 mmol) und 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol (291 mg, 0,94 mmol), eine Verbindung der Formel (6), in EtOH (20 ml, wasserfrei) wurde Diisopropylethylamin (0,329 mg, 1,89 mmol) gegeben und die Reaktion auf einem J-Kem™-Block über Nacht bei 90°C geschüttelt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung zu einem Öl einkonzentriert und auf einer Isco™-Kombi-Flash-Si 10X unter Verwendung von RediSep-Säulen (10 g) aufgereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde und sodann ein Gradient auf 4:1 Ethylacetat/Methanol angelegt wurde, um 3-(4-[(3-(3-Fluorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol (136 mg, 30%), eine Verbindung der Formel I, zu ergeben.

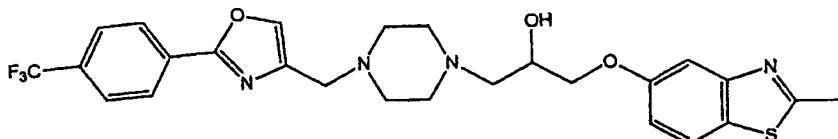
D. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, t, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

[0127] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in Beispiel 6 beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der Formel (6) und optionalem Austausch von 3-Fluorbenzonitril gegen andere Nitrile werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

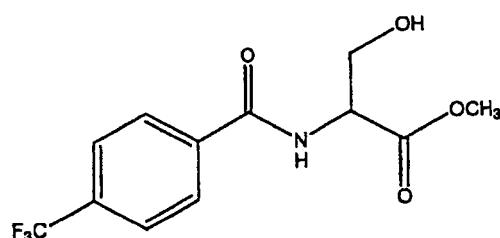
BEISPIEL 7

Herstellung einer Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-Trifluormethylphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine 1,3-Oxazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind

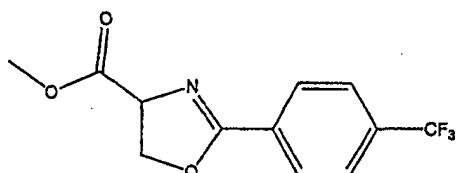


A. Herstellung einer Verbindung der Formel (13)



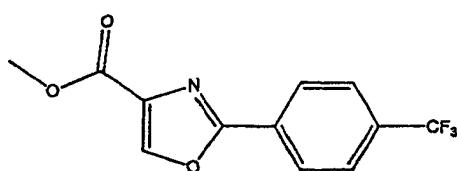
[0128] Methyl-2-amino-3-hydroxypropanoathydrochlorid (L-Serinmethylesterhydrochlorid, 1,71 g, 11 mmol) wurde in Dichlormethan (20 ml) bei 0°C gerührt und Triethylamin (2,79 ml, 20 mmol) hinzugegeben, gefolgt von einer tropfenweise Zugabe von 4-Trifluormethylbenzoylchlorid (1,486 ml, 11 mmol). Das Gemisch wurde bei 0°C 30 Minuten gerührt, sodann zwischen Dichlormethan und Wasser partitioniert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Lösungsmittel wurde aus dem Filtrat unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie aufgereinigt, um Methyl-3-hydroxy-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]carbonyl-amino}propanoat, eine Verbindung der Formel (13), zu ergeben.

B. Herstellung einer Verbindung der Formel (14)



[0129] Zu einer Lösung von Methyl-3-hydroxy-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]carbonyl-amino}propanoat (2,57 g, 8,83 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) wurde Triphenylphosphin (2,55 g, 9,71 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt und Diisopropylazodicarboxylat (1,91 ml, 9,71 mmol) langsam zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Tage gerührt. Lösungsmittel wurde aus dem Filtrat unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie aufgereinigt, um Methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazolin-4-carboxylat, eine Verbindung der Formel (14), zu ergeben.

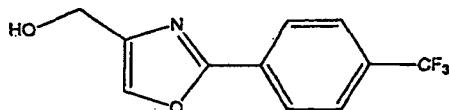
C. Herstellung einer Verbindung der Formel (15)



[0130] Eine Lösung aus Methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazolin-4-carboxylat (1,33 g, 4,87 mmol) wurde in Toluol (60 ml) bei 55°C gerührt, bis das gesamte Ausgangsmaterial gelöst war. 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (5,53 g, 24,365 mmol) wurde sodann in Teilen hinzugegeben und die sich ergebende Lösung bei 75°C 36 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie aufgereinigt, um Methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxa-

zol-4-carboxylat, eine Verbindung der Formel (15), bereitzustellen.

D. Herstellung einer Verbindung der Formel (16)



[0131] Eine Lösung aus Methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-carboxylat (1,365 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (1,365 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 30 Minuten gerührt, langsam mit Wasser abgestoppt, gefolgt von einer Zugabe von Ammoniumchloridlösung. Das sich ergebende Gemisch wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie aufgereinigt, um {2-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methan-1-ol, eine Verbindung der Formel (16), zu ergeben.

E. Herstellung einer Verbindung der Formel I

[0132] Eine Lösung von {2-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methan-1-ol (0,19 g, 0,78 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und Triethylamin (0,33 ml, 2,34 mmol) hinzugegeben, gefolgt von einer tropfenweise Zugabe von Methansulfonylchlorid (0,12 ml, 1,56 mmol). Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 0°C gerührt, sodann Wasser zugegeben und Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und Lösungsmittel aus dem Filtrat unter verminderterem Druck entfernt, um {2-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methylmethysulfonat, das Mesyl-Derivat einer Verbindung der Formel (15), zu ergeben.

[0133] Das Mesyl-Derivat (0,25 g, 0,78 mmol) wurde sodann mit tert-Butylpiperazincarboxylat (0,29 g, 1,56 mmol) und Triethylamin (0,33 ml, 2,34 mmol) in Ethanol (20 ml) gemischt und das Gemisch 2 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser partitioniert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt, um tert-Butyl-4-{2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol-4-yl}methyl)piperazincarboxylat bereitzustellen.

[0134] Die BOC-Schutzgruppe wurde sodann durch Behandlung mit 4 N Chlorwasserstoffsäure in Dioxan bei Raumtemperatur über Nacht entfernt, um 4-(Piperazinylmethyl)-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-oxazol als sein Chlorwasserstoffsalz bereitzustellen.

[0135] Diese Verbindung (40 mg, 0,115 mmol) wurde in Ethanol gelöst und N,N-Diisopropylethylamin (0,08 ml) und 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol (25 mg, 0,115 mmol), eine Verbindung der Formel (6), wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei 85°C über Nacht gerührt, sodann Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand durch präparative DLC aufgereinigt, wobei mit 5% Methanol in Dichlormethan eluiert wurde, um 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-{2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)methyl}piperazinyl]propan-2-ol, eine Verbindung der Formel I, bereitzustellen.

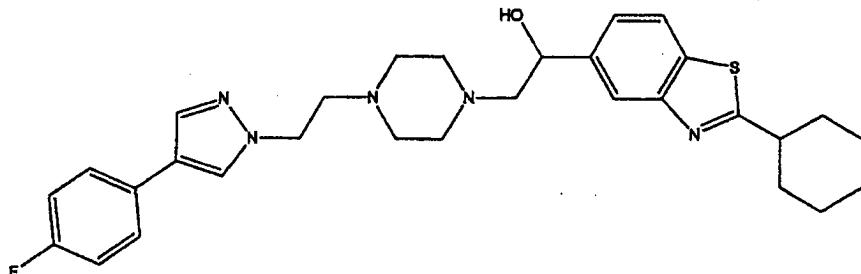
F. Herstellung einer Verbindung der Formel I wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

[0136] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in Beispiel 7 beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der Formel (6) und optionalem Austausch von 4-Trifluormethylbenzoylchlorid gegen andere Säurechloride werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 8

Herstellung einer Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-Fluormethylphenylgruppe ist, X² eine 2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine N-Pyrazolgruppe ist, Z¹ eine Ethylengruppe ist und Z² eine Methylengruppe ist



A. Zu einer Lösung von 4-Fluoriodbenzol (2,22 g, 10 mmol) in Ether bei –78°C wurde langsam n-Butyllithium (5 ml einer 2,5 M Lösung) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei –78°C gerührt, sodann Tri(n-butyl)zinnchlorid zugegeben und das Gemisch eine weitere Stunde bei –78°C gerührt. Dem Gemisch wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, sodann wurde mit Ammoniumchloridlösung abgestoppt, mit Ether verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und Lösungsmittel aus dem Filtrat unter verminderterem Druck entfernt, um 4-Fluor(tri-n-butyl)zinnbenzol, eine Verbindung der Formel (17), als eine Flüssigkeit bereitzustellen.

B. Ein Gemisch aus 1-(2-Chlorethyl)-4-iodpyrazol (2,0 g, 6,3 mmol), eine Verbindung der Formel (18), und 4-Fluor(tri-n-butyl)zinnbenzol (2,9 g, 7,6 mmol) in trockenem Acetonitril wurde 10 Minuten unter Stickstoff gerührt. Zu dieser Lösung wurden Triphenylarsin (385 mg, 1,26 mmol), Kupferiodid (120 mg, 0,63 mmol) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (250 mg) gegeben und das Gemisch 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde abgekühlt, über Celite filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel aus dem Filtrat unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie aufgetrennt, wobei mit Dichlormethan eluiert wurde, um 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrazol, eine Verbindung der Formel (19), bereitzustellen.

C. 1-(2-Chlorethyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrazol wurde sodann mit 1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol, eine Verbindung der Formel (6), wie vorstehend gezeigt umgesetzt, um 1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yl)-2-(4-{2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)ethan-1-ol bereitzustellen.

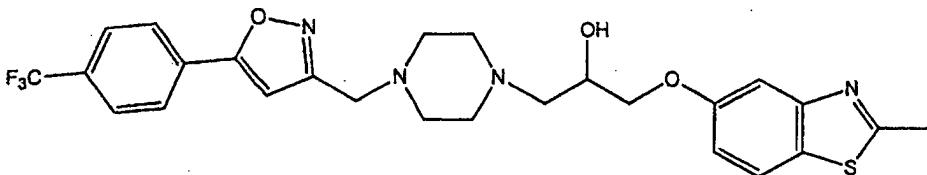
D. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

[0137] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in Beispiel 8 beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 4-Fluoriodbenzol gegen andere Verbindungen der Formel X¹I und optionalem Austausch von 1-(2-Chlorethyl)-4-iodpyrazol gegen andere gegebenenfalls substituierte Pyrazole und optionalem Austausch von 1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-ol gegen andere Verbindungen der Formel (6) wurden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 9

Herstellung einer Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind, T ein Sauerstoffatom ist, X¹ eine 4-Trifluormethylphenylgruppe ist, X² eine 2-Methylbenzothiazol-5-yl-Gruppe ist, Y eine Isoxazolgruppe ist und Z¹ und Z² Methylengruppen sind



A. Zu einem Gemisch von 1-(Trifluormethyl)-4-phenylbenzol (2,0 g, 11,27 mmol), eine Verbindung der Formel (20), und Ethyl-2-chlor-2-(hydroxyamino)acetat (2,11 g, 13,52 mmol), eine Verbindung der Formel (21), in wasserfreiem THF wurde eine Lösung aus Triethylamin (3,0 ml) in Tetrahydrofuran tropfenweise bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter N₂ gerührt. Der sich so gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit Tetrahydrofuran (10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde aus dem Filtrat unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand zwischen Wasser/Ethylacetat (20 ml:20 ml v/v) partitioniert, wobei dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässrigem Ammoniumchlorid gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, um Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxylat, eine Verbindung der Formel (22), bereitzustellen.

B. Eine Lösung aus Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-4,5-dihydroisoxazol-3-carboxylat (3,3 g) wurde in Toluol (15 ml) gerührt und 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (1,00 g) sodann in Teilen zugegeben, gefolgt von einem Anteil an 3 Å-Molekularsieben, und das sich ergebende Gemisch wurde bei 75°C 2 Tage gerührt. Nach Abkühlen wurde Ether hinzugegeben und das Gemisch über eine Schicht an wasserfreiem Natriumsulfat filtriert. Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie aufgereinigt, um Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-carboxylat, eine Verbindung der Formel (23), bereitzustellen.

C. Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-carboxylat (130 mg) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst, auf 0°C abgekühlt und Natriumborhydrid (26 mg) in Teilen zu der gerührten Lösung hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt, sodann ein Überschuss an Wasser hinzugegeben. Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgereinigt, wobei mit 5% Methanol/Ethylacetat eluiert wurde, um {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methan-1-ol, eine Verbindung der Formel (24), bereitzustellen.

D. {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methan-1-ol (200 mg) wurde in trockenem Dichlormethan (10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wurde gerührt, während eine Lösung von Thionylchlorid (2,74 ml) in Dichlormethan (25 ml) hinzugegeben wurde, und sodann wurde der Lösung ermöglicht, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen, und diese über Nacht gerührt. Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgereinigt, wobei mit 30% Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 3-(Chlormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol, eine Verbindung der Formel (25), zu liefern.

E. Zu einer Lösung von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-olhydrochlorid (50 mg) in t-Butanol bei Raumtemperatur wurde Triethylamin (60 µl) gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 5 Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wurde 3-(Chlormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol (26 mg) gegeben und das Gemisch bei 100°C über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand in 1 ml Methanol gelöst und durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgereinigt, wobei mit 5% Methanol/Dichlormethan eluiert wurde, um 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methyl)piperazinyl]propan-2-ol, eine Verbindung der Formel I, zu liefern.

F. Herstellung einer Verbindung der Formel I, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T, X¹, X², Z¹ und Z² variiert werden

[0138] Ähnlich zu dem Verfahren, das vorstehend in Beispiel 9 beschrieben wurde, jedoch unter optionalem Austausch von 1-(Trifluormethyl)-4-vinylbenzol gegen andere Verbindungen der Formel (20) und optionalem Austausch von 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-piperazin-1-ylpropan-2-olhydrochlorid gegen andere Ver-

bindungen der Formel (6) wurden andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 10

[0139] Unter Verwendung der vorstehend in den Beispielen 1–9 beschriebenen Verfahren wurden die nachstehenden Verbindungen der Formel I hergestellt.

1	(2S)-3-[(2S)-2-Methyl-4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
2	1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
3	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
4	(2S)-3-(2-Fluorphenoxy)-1-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
5	3-(2-Methoxyphenoxy)-1-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
6	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[5-(trifluormethyl)(2-pyridyl)]piperazinyl]propan-2-ol
7	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-phenyl(1,2,4-oxadiazol-3-yl))methyl)piperazinyl]propan-2-ol
8	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({3-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
9	(2R)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-naphthyl(1,2,4-oxadiazol-3-yl))methyl)piperazinyl]propan-2-ol
10	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-phenyl(1,2,4-oxadiazol-3-yl))methyl)piperazinyl]propan-2-ol
11	(2R)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(5-(3-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl))methyl)piperazinyl]propan-2-ol

12	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(3-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
13	(2S)-3-(4-[(5-(3-Chlorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
14	(2S)-3-{4-[(5-Cyclopentyl(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
15	(2S)-3-(4-[(5-(3-Fluorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
16	3-(4-[(5-(4-Cyanphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
17	3-(4-[(5-(3-Cyanphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
18	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-[(3-(4-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
19	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-[(3-(3-phenylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
20	(2S)-3-(4-[(3-(3-Fluorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
21	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(3-[2-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
22	(2S)-3-{4-[(3-Cyclohexyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
23	(2S)-1-(4-[(3-(3,4-Dichlorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
24	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(3-[4-(trifluormethoxy)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
25	(2S)-3-(4-[(3-(4-Fluorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
26	(2S)-3-[4-[(3-[4-(tert-Butyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
27	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(3-[4-(methyleneethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol
28	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-[(3-(4-phenylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
29	3-(4-[(3-(4-Cyanphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
30	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-[(3-(3-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
31	(2S)-3-(4-[(3-(3-Chlorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
32	(2S)-3-{4-[(3-Cyclopentyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
33	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-naphthyl(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol

34	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethoxy)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazin]propan-2-ol
35	(2S)-3-(4-{{5-(4-Chlorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
36	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-{{5-(4-methylphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl}piperazinyl)propan-2-ol
37	(2S)-3-[4-{{3-[3-Chlor-4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl}piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
38	(2S)-3-(4-{{5-(4-Fluorophenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
39	(2S)-3-(4-{{5-(3,4-Dichlorphenyl)(1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-6-yloxy)propan-2-ol
40	(2S)-3-(4-{{5-(2-Chlorphenyl)isoxazol-3-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
41	(2S)-3-(4-{{5-(4-Chlorphenyl)isoxazol-3-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
42	(2S)-3-(4-{{3-(4-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
43	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](4,5-dihydroisoxazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
44	3-(4-{{3-(4-Sulfonamidophenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
45	3-(4-{{3-(3-Cyanphenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
46	3-(4-{{3-(4-(Methyl-2,2-dimethylacetat)phenyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
47	Ethyl-2-{4-[5-{{4-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazinyl}methyl}(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy}-2-methylpropanoat
48	Ethyl-2-{4-[5-{{4-[(2S)-2-hydroxy-3-(2-methyl(5,6-dihydrobenzothiazol-5-yloxy))propyl]piperazinyl}methyl}(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy}-2-methylpropanoat
49	2-{4-[5-{{4-[(2S)-2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]piperazinyl}methyl}(1,2,4-oxadiazol-3-yl)]phenoxy}-2-methylpropansäure
50	1-[(2S)-2-Hydroxy-3-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propyl]-4-{{5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl}piperazin-2-carboxamid
51	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(5-phenylisoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
52	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-{{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl}methyl}piperazinyl]propan-2-ol
53	1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(1-phenylpyrrol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol

54	(2S)-1-[2-(2-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
55	(2S)-1-(2-Ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
56	(2S)-1-(2-Propylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
57	(2S)-3-[4-({5-[4-(Trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]-1-{2-[2-(trifluormethyl)phenyl]benzoxazol-5-yloxy}propan-2-ol
58	(2S)-3-[4-({5-[4-(Trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)}methyl)piperazinyl]-1-{2-[3-(trifluormethyl)phenyl]benzoxazol-5-yloxy}propan-2-ol
59	(2S)-1-(2-Phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}propan-2-ol
60	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-Fluorphenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
61	(2S)-1-(2-Phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-(trifluormethyl)phenyl}pyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
62	(2S)-1-(2-Ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}propan-2-ol
63	(2S)-1-(2-Ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-{2-[4-(4-fluorphenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)propan-2-ol
64	(2S)-1-(2-Ethylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-(trifluormethyl)phenyl}pyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
65	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}propan-2-ol
66	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-Fluorphenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
67	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-(trifluormethyl)phenyl}pyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
68	(2S)-3-{4-[2-(4-Phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
69	(2S)-3-(4-{2-[4-(4-Fluorphenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)-1-(2-propylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
70	(2S)-1-(2-Propylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-(trifluormethyl)phenyl}pyrazolyl)ethyl]piperazinyl]propan-2-ol
71	3-[2-(3-Fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
72	3-[2-(4-Fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
73	1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)}methyl)piperazinyl]propan-2-ol
74	(2S)-3-(4-[(4S)-2-(4-Fluorphenyl)(1,3-oxazolin-4-yl)]methyl)piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

75	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-phenylisoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
76	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[(3-methyl-5-phenylisoxazol-4-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
77	(2S)-3-{4-[(5-(3,4-Dichlorphenyl)isoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
78	3-[2-(2-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-[4-[(2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
79	(2S)-3-{4-[(3-(4-Fluorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
80	(2S)-1-[2-(2-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-[(3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
81	(2S)-3-[2-(3-Fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-[(3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
82	(2S)-3-[2-(4-Fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-[(3-(4-fluorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
83	(2S)-1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-{4-[2-(4-phenylpyrazolyl)ethyl]piperazinyl}propan-2-ol
84	(2S)-1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-(4-{2-[4-(4-fluorophenyl)pyrazolyl]ethyl}piperazinyl)propan-2-ol
85	(2S)-1-(2-Cyclohexylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-{4-[4-(trifluormethyl)phenyl]pyrazolyl}ethyl) piperazinyl]propan-2-ol
86	(2S)-3-{4-[2-(2,5-Dimethylpyrrolyl)ethyl]piperazinyl}-13-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
87	(2S)-13-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-{4-[(5-methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
88	(2S)-13-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-{4-[(3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
89	(2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-31-{4-[(5-[2-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl}propan-2-ol
90	(2S)-1-[2-(4-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-(4-[(3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
91	(2S)-3-{4-[(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-3-[2-(4-chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
92	(2S)-3-{4-[(3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
93	(2S)-3-{4-[(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
94	(2S)-3-[2-(3-Fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-[(3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol
95	(2S)-1-{4-[(3-(2,4-Dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl}-3-[2-(3-fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
96	(2S)-3-[2-(4-Fluorophenyl)benzoxazol-5-yloxy]-1-(4-[(3-(2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl)methyl]piperazinyl)propan-2-ol

97	(2S)-3-(4-{{3-(2,4-Dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
98	(2S)-1-[2-(4-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-(4-{{3-(2-chlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)propan-2-ol
99	(2S)-3-(4-{{3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(4-chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
100	(2S)-3-(4-{{3-(2-Chlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
101	(2S)-3-(4-{{3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
102	(2S)-3-(4-{{3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
103	(2S)-3-(4-{{3-(2,4-Dimethoxyphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
104	(2S)-3-(4-{{3-(2-Chlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
105	(2S)-3-(4-{{3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
106	(2S)-3-(4-{{3-(2-Chlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(3-fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
107	(2S)-3-(4-{{3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(3-fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
108	(2S)-3-(4-{{3-(2-Chlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
109	(2S)-3-(4-{{3-(2,6-Dichlorphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]propan-2-ol
110	(2S)-1-[2-(2-Phenyl(1,3-oxazol-4-yl))ethoxy]-3-[4-((5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazinyl)propan-2-ol
111	(2S)-1-[2-(4-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-[4-[(5-methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl))methyl]piperazinyl]propan-2-ol
112	(2S)-1-[2-(4-Chlorphenyl)benzoxazol-5-yloxy]-3-[4-[(3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
113	(2S)-3-[4-[(5-Methyl-2-phenyl(1,2,3-triazol-4-yl))methyl]piperazinyl]-1-(2-phenylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol
114	(2S)-1-(2-Phenylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-[(3-(2-thienyl)(1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)piperazinyl]propan-2-ol
115	(2S)-3-(4-{{3-(4-Hydroxyphenyl)isoxazol-5-yl}methyl}piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol

[0140] Die nachstehenden Beispiele zeigen die Herstellung von beispielhaften pharmazeutischen Formulierungen, die eine Verbindung der Formel I wie diejenigen, die gemäß Beispiel 4 hergestellt wurden, enthalten.

BEISPIEL 11

[0141] Hartgelatinekapseln mit den nachstehenden Bestandteilen werden hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Kapsel)
Aktiver Bestandteil	30,0
Stärke	305,0
Magnesiumstearat	5,0

[0142] Die vorstehend genannten Bestandteile werden gemischt und in Hartgelatinekapseln gefüllt.

BEISPIEL 12

[0143] Eine Tablettenformulierung wird mit Hilfe der nachstehend aufgeführten Bestandteile hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
Aktiver Bestandteil	25,0
Cellulose, mikrokristallin	200,0
Kolloidales Siliciumdioxid	10,0
Stearinsäure	5,0

[0144] Die Bestandteile werden gemischt und in Tabletten gepresst.

BEISPIEL 13

[0145] Eine Inhalationsformulierung aus trockenem Pulver wird hergestellt, die die nachstehenden Bestandteile enthält:

Bestandteil	Gew.-%
Aktiver Bestandteil	5
Lactose	95

[0146] Der aktive Bestandteil wird mit der Lactose gemischt und das Gemisch zu einer Inhalationsapparatur für trockenes Pulver gegeben.

BEISPIEL 14

[0147] Tabletten mit jeweils 30 mg aktivem Bestandteil werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge (mg/Tablette)
Aktiver Bestandteil	30,0 mg
Stärke	45,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10%ige Lösung in sterilem Wasser)	4,0 mg
Natriumcarboxymethylstärke	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Talkum	1,0 mg
Insgesamt	120 mg

[0148] Der aktive Bestandteil, Stärke und Cellulose werden durch ein Nr. 20-mesh-U.S.-Sieb geleitet und sorgfältig gemischt. Die Lösung von Polyvinylpyrrolidon wird mit den sich ergebenden Pulvern gemischt, die sodann durch ein 16-mesh-U.S.-Sieb geleitet werden. Die so hergestellten Körnchen werden bei 50°C bis 60°C getrocknet und durch ein 16-mesh-U.S.-Sieb geleitet. Die Natriumcarboxymethylstärke, Magnesiumstearat und Talkum werden, nachdem sie zuvor durch ein Nr. 30-mesh-U.S.-Sieb geleitet wurden, sodann zu den Körnchen gegeben, die nach Mischen in einer Tablettenmaschine gepresst werden, um Tabletten mit jeweils einem Gewicht von 120 mg zu ergeben.

BEISPIEL 15

[0149] Suppositorien mit jeweils 25 mg aktivem Bestandteil werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge
Aktiver Bestandteil	25 mg
Gesättigte Fettsäureglyceride auf	2000 mg

[0150] Der aktive Bestandteil wird durch ein Nr. 60-mesh-U.S.-Sieb geleitet und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die zuvor mit Hilfe der minimal erforderlichen Wärme geschmolzen wurden. Das Gemisch wird sodann in eine Suppositoriumform mit einer nominalen Kapazität von 2,0 g geschüttet und es wird ihm ermöglicht, sich abzukühlen.

BEISPIEL 16

[0151] Suspensionen mit jeweils 50 mg aktivem Bestandteil pro 5,0 ml-Dosis werden wie folgt hergestellt:

Bestandteil	Menge
Aktiver Bestandteil	50,0 mg
Xanthangummi	4,0 mg
Natriumcarboxymethylcellulose (11%)	
Mikrokristalline Cellulose (89%)	50,0 mg
Sucrose	1,75 g
Natriumbenzoat	10,0 mg
Geschmacks- und Farbstoffe	q.v.
Aufgereinigtes Wasser auf	5,0 ml

[0152] Der aktive Bestandteil, Sucrose und Xanthangummi werden gemischt, durch ein Nr. 10-mesh-U.S.-Sieb geleitet und sodann mit einer zuvor hergestellten Lösung der mikrokristallinen Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose in Wasser gemischt. Das Natriumbenzoat, Geschmacks- und Farbstoff werden mit einer kleinen Menge des Wassers verdünnt und unter Rühren hinzugegeben. Ausreichend Wasser wird sodann hinzugefügt, um das erforderliche Volumen herzustellen.

BEISPIEL 17

[0153] Eine subkutane Formulierung kann wie folgt hergestellt werden:

Bestandteil	Menge
Aktiver Bestandteil	5,0 mg
Maisöl	1,0 mg

BEISPIEL 18

[0154] Eine injizierbare Zubereitung wird hergestellt, die die nachstehende Zusammensetzung aufweist:

Bestandteile	Menge
Aktiver Bestandteil	2,0 mg/ml
Mannitol, USP	50 mg/ml
Gluconsäure, USP	q.s. (pH 5–6)
Wasser (destilliert, steril)	q.s. auf 1,0 ml
Stickstoffgas, NF	q.s.

BEISPIEL 19

[0155] Eine topische Zubereitung wird hergestellt, die die nachstehende Zusammensetzung aufweist:

Bestandteile	Gramm
Aktiver Bestandteil	0,2–10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Mineralöl	5,0
Petrolat	0,10
Methylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
BHA (butyliertes Hydroxyanisol)	0,01
Wasser	q.s. auf 100

[0156] Alle der vorstehend genannten Bestandteile mit der Ausnahme von Wasser werden vereinigt und auf 60°C unter Rühren erhitzt. Eine ausreichende Menge an Wasser bei 60°C wird sodann unter starkem Rühren

hinzugefügt, um die Bestandteile zu emulgieren, und Wasser wird sodann auf 100 g hinzugegeben.

BEISPIEL 20

Zusammensetzung mit anhaltender Freisetzung

<u>Bestandteil</u>	<u>Gewichtsbereich (%)</u>	<u>Bevorzuter Bereich (%)</u>	<u>Am meisten bevorzugt</u>
Aktiver Bestandteil	50-95	70-90	75
Mikrokristalline Cellulose (Füllstoff)	1-35	5-15	10,6
Methacrylsäurecopolymer	1-35	5-12,5	10,0
Natriumhydroxid	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
Hydroxypropylmethylcellulose	0,5-5,0	1-3	2,0
Magnesiumstearat	0,5-5,0	1-3	2,0

[0157] Die erfindungsgemäßen Formulierungen mit anhaltender Freisetzung werden wie folgt hergestellt: Die Verbindung und ein pH-abhängiges Bindemittel und jegliche optionale Exzipienzen werden inniglich gemischt (trocken vermischt). Das trocken vermischte Gemisch wird sodann in Gegenwart einer wässrigen Lösung einer starken Base granuliert, die in das gemischte Pulver gesprüht wird. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt, mit optionalen Schmiermitteln (wie Talkum oder Magnesiumstearat) gemischt und in Tabletten gepresst. Bevorzugte wässrige Lösungen an starken Basen sind Lösungen von Alkalimetallhydroxiden wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorzugsweise Natriumhydroxid, in Wasser (gegebenenfalls mit bis zu 25% an wassermischbaren Lösungsmitteln wie niederen Alkoholen).

[0158] Die sich ergebenden Tabletten können mit einem optionalen filmbildenden Mittel für eine Identifizierung, Geschmacksmaskierung und, um ein Schlucken zu erleichtern, beschichtet werden. Das filmbildende Mittel wird typischerweise in einer Menge von 2% bis 4% des Tablettengewichts vorliegen. Geeignete filmbildende Mittel sind bekannt und umfassen Hydroxypropylmethylcellulose, kationische Methacrylat-Copolymere (Dimethylaminoethylmethacrylat/Methylbutylmethacrylat-Copolymere – Eudragit® E – Röhm Pharma) und der gleichen. Diese filmbildenden Mittel können gegebenenfalls Farbstoffe, Weichmacher und andere Zusatzstoffe enthalten.

[0159] Die gepressten Tabletten weisen vorzugsweise eine Härte auf, die ausreicht, um einem Druck von 8 Kp zu widerstehen. Die Tablettengröße wird hauptsächlich von der Menge an Verbindung in der Tablette abhängen. Die Tabletten werden 300 bis 1100 mg an freier Base der Verbindung enthalten. Vorzugsweise werden die Tabletten Mengen an freier Base der Verbindung enthalten, die 400–600 mg, 600–850 mg und 900–1100 mg betragen.

[0160] Um die Auflösungsgeschwindigkeit zu beeinflussen, wird die Zeitspanne, während der das die Verbindung enthaltende Pulver nass gemischt wird, gesteuert. Vorzugsweise wird die gesamte Pulvermischzeit, d.h. die Zeitspanne, während der das Pulver Natriumhydroxidlösung ausgesetzt wird, 1 bis 10 Minuten und vorzugsweise 2 bis 5 Minuten betragen. Nach einer Granulierung werden die Partikel aus dem Granulator entfernt und in einem Flüssigbettrockner für ein Trocknen bei etwa 60°C gegeben.

BEISPIEL 21

Mitochondrientest

[0161] Mitochondrien aus Rattenherz wurden gemäß dem Verfahren von Nedergaard und Cannon (Methods in Enzymol. 55, 3, 1979) isoliert.

[0162] Palmitoyl-CoA-Oxidation – Die Palmitoyl-CoA-Oxidation erfolgte in einem Gesamtvolumen von 100 µl mit den nachfolgenden Stoffen: 110 mM KCl, 33 mM Tris-Puffer bei einem pH-Wert von 8,2 mM KP_i, 2 mM MgCl₂, 0,1 mM EDTA, 14,7 µM entfettetes BSA, 0,5 mM Äpfelsäure, 13 mM Carnitin, 1 mM ADP, 52 µg Mitochondrienprotein und 16 µM 1-C¹⁴-Palmitoyl-CoA (spezifische Aktivität von 60 mCi/mmol, 20 µCi/ml bei Verwendung von 5 µl pro Test). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in einer DMSO-Lösung bei den

nachstehenden Konzentrationen hinzugegeben: 100 μ M, 30 μ M und 3 μ M. In jedem Test wurde eine DM-SO-Kontrolle verwendet. Nach 15 Minuten bei 30°C wurde die enzymatische Reaktion abzentrifugiert (20 000 g für 1 Minute) und 70 μ l des Überstands wurden zu einer aktivierten Kieselsäuresäule mit reverser Phase (etwa 0,5 ml Kieselsäure) gegeben. Die Säule wurde mit 2 ml Wasser eluiert und 0,5 ml des Eluenten wurden für ein Szintillationsauszählen eingesetzt, um die Menge an C¹⁴ zu bestimmen, die als C¹⁴-Bicarbonation enthalten ist.

[0163] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten Aktivität als Fettsäure-Oxidationshemmer in diesem Test.

BEISPIEL 22

Perfusat

[0164] Eine Langendorff-Perfusion erfolgte mit Hilfe einer Krebs-Henseleit-Lösung, die enthielt: (mM) NaCl (118,0), KCl (4,7), KH₂PO₄ (1,2), MgSO₄ (1,2), CaCl₂ (2,5), NaHCO₃ (25,0) und Glucose (5,5 oder 11) (Finegan et al., 1996). Das Perfusat des arbeitenden Herzens bestand aus einer Krebs-Henseleit-Lösung unter Zusatz von Palmitat (0,4 oder 1,2 mM), das zuvor an 3% Rinderserumalbumin (im Wesentlichen fettsäurefreies BSA) gebunden wurde, und Insulin (100 μ U/ml). Palmitat wurde anfänglich in einem Ethanol:Wasser-Gemisch (40%:60%) mit 0,5-0,6 g Na₂CO₃ pro g Palmitat gelöst. Nach Erhitzen, um das Ethanol zu verdampfen, wurde dieses Gemisch sodann zu dem 3% BSA-Krebs-Henseleit-Gemisch (ohne Glucose) gegeben und es wurde ihm ermöglicht, über Nacht in 10 Volumina glucosefreier Krebs-Henseleit-Lösung zu dialysieren (8000 MW Ausschluss). Am nächsten Tag wurde Glucose zu der Lösung gegeben und das Gemisch über Glas-Mikrofilter (GF/C, Whatman, Maidstone, England) filtriert und auf Eis gehalten oder vor einer Verwendung eingefroren. Das Perfusat wurde kontinuierlich mit einem Gasgemisch aus 95% CO₂ und 5% O₂ mit Sauerstoff versorgt, während es sich in der Perfusionsvorrichtung befand, um aerobe Bedingungen aufrechtzuerhalten.

Herz-Perfusionsprotokolle

[0165] Ratten wurden mit Pentobarbital (60 mg/kg, intraperitoneal) betäubt und die Herzen schnell entfernt und in eiskalte Krebs-Henseleit-Lösung gegeben. Die Herzen wurden sodann schnell mit Kanülen über den Aortenstumpf versehen und eine Langendorff-Perfusion bei konstantem Druck (60 mm Hg) gestartet und für eine 10-minütige Äquilibrierungszeitspanne fortgesetzt. Während dieser Äquilibrierungszeitspanne wurde die Pulmonalarterie durchgeschnitten und überschüssiges Fett und Lungengewebe entfernt, um die Pulmonalvene freizulegen. Der linke Vorhof wurde mit Kanülen versehen und an die Vorlastleitung aus der Sauerstoffkammer angeschlossen. Nach der 10-minütigen Äquilibrierungszeitspanne wurden die Herzen in den Arbeitsmodus umgeschalten (durch Abklammern der Langendorff-Leitung und Öffnen der Vorlast- und Nachlastleitungen) und bei 37°C unter aeroben Bedingungen bei konstanter Vorlast des linken Vorhofs (11,5 mm Hg) und aortischer Nachlast (80 mm Hg) perfundiert. Die Druckausgleichskammer wurde mit Luft befüllt, die geeignet war, einen entwickelten Druck bei 50–60 mm Hg aufrechtzuerhalten. Perfusat wurde zu der Oxygenierungs- kammer über eine peristaltische Pumpe aus der Speicherkammer geführt, die aortische und koronare Flüsse als auch Überläufe aus dem Oxygenator sammelte.

[0166] Typischerweise wurden Herzen unter aeroben Bedingungen 60 Minuten perfundiert. Herzen wurden bei 300 Schlägen/min während jeder Phase des Perfusionsprotokolls in Schritt gehalten (die Spannung wurde wie benötigt eingestellt), mit der Ausnahme der anfänglichen 5 Minuten einer Reperfusion, wo Herzen ermöglicht wurde, spontan zu schlagen.

[0167] Bei Abschluss des Perfusionsprotokolls wurden Herzen schnell unter Verwendung von Wollenberger-Klammern, die auf die Temperatur von flüssigem Stickstoff abgekühlt worden waren, eingefroren. Gefrorene Gewebe wurden pulverisiert und die sich ergebenden Pulver bei –80°C gelagert.

Mechanische Herzmuskelfunktion

[0168] Aortische systolische und diastolische Drücke wurden mit Hilfe eines SensoNOR (Horten Norway)-Druckumwandlers, der an die aortische Ausflussleitung angebracht und an ein AD Instruments-Datensammlungssystem angeschlossen war, gemessen. Die Herzleistung, der aortale Fluss und koronare Fluss (Herzleistung minus aortaler Fluss) wurden mit Hilfe von sich in der Leitung befindlichen Ultraschall-Flusssonden, die an ein Transonic T206-Ultraschall-Flussmeter angeschlossen waren, gemessen (ml/min). Links-ventrikuläre Minutenarbeit (LV-Arbeit), die als Herzleistung \times links-ventrikulärer entwickelter Druck (aortaler systo-

lischer Druck minus Vorlastdruck) berechnet wurde, wurde als ein kontinuierlicher Index einer mechanischen Funktion verwendet. Herzen wurden ausgeschlossen, falls die LV-Arbeit mehr als 20% während der 60-minütigen Zeitspanne einer aeroben Perfusion abnahm.

Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels und Herzeffizienz

[0169] Ein Messen des Unterschieds im Sauerstoffgehalt zwischen Vorhof und Venen des Perfusats und Multiplizieren mit der Herzleistung stellt einen Index eines Sauerstoffverbrauchs bereit. Der Sauerstoffgehalt (mm Hg) im Vorhof wurde im Perfusat in der Vorlastleitung oder gerade vor Eintritt in den linken Vorhof gemessen. Der venöse Sauerstoffgehalt wurde anhand von Perfusat gemessen, das aus der Lungenarterie trat und durch sich in der Leitung befindliche O_2 -Sonden und Messgeräte (Microelectrodes Inc., Bedford, NH) durchtrat. Die Herzeffizienz wurde als die Arbeit des Herzens pro Sauerstoffverbrauch berechnet.

Messung des Glucose- und Fettsäuremetabolismus

[0170] Bestimmung des Grads einer Produktion von 3H_2O und $^{14}CO_2$ aus $[^3H/^{14}C]Glucose$ in dem isolierten Modell einer arbeitenden Ratte ermöglicht eine direkte und kontinuierliche Messung der Glykolyseraten und Glucoseoxidation. Alternativ stellt die Messung der Produktion von 3H_2O aus $[5-^3H]Palmitat$ ein direktes und kontinuierliches Maß für den Grad einer Palmitatoxidation bereit. Doppelt markierte Substrate erlauben die gleichzeitige Messung von entweder Glykolyse und Glucoseoxidation oder Fettsäureoxidation und Glucoseoxidation. Eine 3 ml-Probe an Perfusat wurde aus der Injektionsöffnung der Umlauf-Perfusionsvorrichtung zu verschiedenen Zeitpunkten während des Protokolls für eine Analyse von 3H_2O und $^{14}CO_2$ entnommen und sofort unter Mineralöl bis zu einer Messung auf Anhäufung von metabolischen Produkten gestellt. Das Perfusat wurde mit $[^3H/^{14}C]Glucose$ oder $[5-^3H]Palmitat$ auf eine ungefähre spezifische Aktivität von 20 dpm/mmol ergänzt. Durchschnittliche Glykolyseraten und Raten einer Glucoseoxidation wurden anhand von linearen kumulativen Zeitverläufen einer Produktanhäufung zwischen 15 und 60 Minuten für eine aerobe Perfusion berechnet. Glykolyseraten und Raten einer Glucoseoxidation sind als mol Glucose ausgedrückt, das pro min und g Trockengewicht metabolisiert wird.

Messung der Glykolyse im Herzmuskel

[0171] Glykolyseraten wurden direkt wie beschrieben (Saddik & Lopaschuk, 1991) anhand der quantitativen Bestimmung von 3H_2O , das aus radiomarkierter $[5-^3H]Glucose$ bei dem Enolase-Schritt der Glykolyse freigesetzt wird, gemessen. Perfusatproben wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während des Perfusionsprotokolls gesammelt. 3H_2O wurde aus dem Perfusat durch ein Durchleiten von Perfusatproben durch Säulen mit Dowex 1-X 4-Anionenaustauscherharz (200–400 mesh) abgetrennt. Ein Gemisch aus 90 g/l Dowex in 0,4 M Kaliumtetraborat wurde über Nacht gerührt, worauf 2 ml der Suspension in Trennsäulen geladen und gründlich mit dH_2O gewaschen wurden, um das Tetraborat zu entfernen. Es stellte sich heraus, dass die Säulen 98–99,6% der gesamten $[^3H]Glucose$ ausschlossen (Saddik & Lopaschuk, 1996). Perfusatproben (100 μ l) wurden jeweils auf die Säulen geladen und mit 1,0 ml dH_2O gewaschen. Der Ausfluss wurde in 5 ml Ecolite Szintillationsflüssigkeit (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) gesammelt und 5 min in einem Beckman LS 6500-Szintillationszählern mit einem automatischen dualen ($^3H/^{14}C$)-Lösungskorrekturprogramm ausgezählt. Durchschnittliche Glykolyseraten für jede Perfusionsphase sind als μ M Glucose ausgedrückt, die pro min und g Trockengewicht metabolisiert wird, wie vorstehend beschrieben.

Messung einer Glucoseoxidation im Herzmuskel

[0172] Die Glucoseoxidation wurde auch direkt wie beschrieben (Saddik & Lopaschuk, 1991) durch Messen von $^{14}CO_2$ aus $[^{14}C]Glucose$ bestimmt, das bei der Stufe der Pyruvat-Dehydrogenase und im Krebs-Zyklus freigesetzt wird. Sowohl $^{14}CO_2$ -Gas, das die Oxygenierungskammer verließ, als auch $[^{14}C]Bicarbonat$, das in Lösung zurückgehalten wurde, wurden gemessen. Perfusatproben wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während des Perfusionsprotokolls gesammelt. $^{14}CO_2$ -Gas wurde dadurch gesammelt, dass das Gas, das aus dem Oxygenator trat, durch eine Hyaminhydroxid-Falle (20–50 ml, abhängig von der Perfusionsdauer) geleitet wurde. Perfusatproben (2 \times 1 ml), die unter Öl gelagert wurden, um das Entweichen von Gas durch Äquilibrieren mit atmosphärischem CO_2 zu verhindern, wurden in 16 \times 150 mm-Teströhren mit 1 ml 9 N H_2SO_4 injiziert. Dieser Vorgang setzt $^{14}CO_2$ aus dem Perfusat frei, das als $H^{14}CO_3^-$ vorliegt. Diese zweifachen Röhren wurden mit einem Gummistopfen abgeschlossen, der mit einem 7 ml-Szintillationsröhren mit einem 2 \times 5 cm-Stück an Filterpapier verbunden war, das mit 250 μ l Hyaminhydroxid gesättigt war. Die Szintillationsröhren mit den Filterpapieren wurden sodann entfernt und Ecolite Szintillationsflüssigkeit (7 ml) hinzugegeben. Die Proben wurden in an sich bekannter Weise wie vorstehend beschrieben ausgezählt. Durchschnittliche Ra-

ten einer Glucoseoxidation für jede Perfusionsphase sind als μM Glucose ausgedrückt, die pro min und g Trockengewicht metabolisiert wird, wie vorstehend beschrieben.

Messung einer Fettsäureoxidation im Herzmuskel

[0173] Palmitatoxidationsraten wurden direkt wie beschrieben (Saddik & Lopaschuk, 1991) anhand der quantitativen Bestimmung von ${}^3\text{H}_2\text{O}$ gemessen, das aus radiomarkiertem [5- ${}^3\text{H}$]Palmitat freigesetzt wird. ${}^3\text{H}_2\text{O}$ wurde von [5- ${}^3\text{H}$]Palmitat nach einer Extraktion mit Chloroform: Methanol (1,88 ml von 1:2 v/v) einer 0,5 ml-Probe mit Puffer und sodann Zugabe von 0,625 ml Chloroform und 0,625 ml einer 2 M KCl:HCl-Lösung abgetrennt. Die wässrige Phase wurde entfernt und mit einem Gemisch aus Chloroform, Methanol und KCl:HCl (1:1:0,9 v/v) behandelt. Zweifache Proben wurden aus der wässrigen Phase für ein Flüssig-Szintillationszählern entnommen und Oxidationsraten unter Berücksichtigung eines Verdünnungsfaktors bestimmt. Dies ergibt eine Extraktion von > 99% und eine Abtrennung von ${}^3\text{H}_2\text{O}$ aus [5- ${}^3\text{H}$]Palmitat. Durchschnittliche Raten einer Glucoseoxidation für jede Phase einer Perfusion sind als μM Glucose ausgedrückt, die pro min und g Trockengewicht metabolisiert wird, wie vorstehend beschrieben.

Trocken-zu-nass-Verhältnisse

[0174] Gefrorene Ventrikel wurden bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff mit einem Mörser und Pistill pulverisiert. Trocken-zu-nass-Bestimmungen erfolgten durch Abwiegen einer kleinen Menge an gefrorenem Herzgewebe und erneutes Abwiegen desselben Gewebes nach 24–48 h einer Lufttrocknung und Ermitteln des Verhältnisses der zwei Gewichte. Aus diesem Verhältnis konnte das gesamte Trockengewebe berechnet werden. Dieses Verhältnis wurde verwendet, um Glykolyseraten, Raten einer Glucoseoxidation und eines Glykogenumsatzes sowie den Gehalt an Metaboliten auf der Basis von 1 g Trockengewicht zu normalisieren.

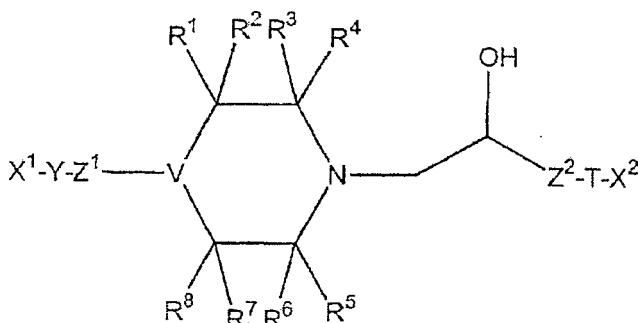
[0175] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten Aktivität als Fettsäure-Oxidationshemmer in diesem Test.

LITERATURSTELLEN

1. Finegan BA, Gandhi M, Lopaschuk GD, Clanahan AS, 1996. Antecedent ischemia reverses effects of adenosine on glycolysis and mechanical function of working hearts. American Journal of Physiology 271: H2116–25.
2. Saddik M, Lopaschuk GD, 1991. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. Journal of Biological Chemistry 266: 8162–8170.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



Formel I

worin:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 Wasserstoffatome oder C_{1-6} -Alkylgruppen sind,
 T ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine NR^{11} -Gruppe ist, worin R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe ist,

V eine $-\text{N}^<\text{-}$ -Gruppe ist,

X^1 eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe ist,

X^2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe ist,

Y eine gegebenenfalls substituierte monocyclische Heteroarylenylgruppe ist und

Z^1 und Z^2 unabhängig voneinander Alkylengruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei T ein Sauerstoffatom ist.
3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoffatom und Methylgruppe.
4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei X¹ eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe ist und X² eine gegebenenfalls substituierte bicyclische Heteroarylgruppe ist.
5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei Y ein bivalenter Rest ist, der von Pyrazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2,4-Oxadiazol oder 1,3,4-Oxadiazol abstammt.
6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-, 2-Cyclohexylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-, 2-Phenylbenzo-1,3-thiazol-5-yl- oder 2-Phenylbenzo-1,3-oxazol-5-yl-Gruppe ist.
7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ sämtlich Wasserstoffatome sind.
8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei Z¹ und Z² beide Methylengruppen sind.
9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei X¹ eine Phenylgruppe ist, die gegebenenfalls mit einer C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist.
10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei X¹-Y- eine 3-(4-t-Butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist, nämlich 3-{4-[3-(4-t-Butylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethyl]piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.
11. Verbindung nach Anspruch 9, wobei X¹-Y- eine 5-(4-Trifluormethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist, nämlich 3-{4-[5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methyl]piperazin-1-yl}-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.
12. Verbindung nach Anspruch 9, wobei X¹-Y- eine 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-oxazol-3-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe, nämlich 3-(4-[(5-(4-Chlorphenyl)isoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl)-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.
13. Verbindung nach Anspruch 9, wobei X¹-Y- eine 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)isoxazol-3-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist, nämlich (2S)-1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]isoxazol-3-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol.
14. Verbindung nach Anspruch 9, wobei X¹-Y- eine 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)oxazol-4-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist, nämlich 1-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-3-[4-(2-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,3-oxazol-4-yl)methyl]piperazinyl]propan-2-ol.
15. Verbindung nach Anspruch 6, wobei eine der Gruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ eine Methylgruppe ist und die verbleibenden Gruppen Wasserstoffatome sind.
16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei Z¹ und Z² beide Methylengruppen sind.
17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei X¹ eine Phenylgruppe ist, die gegebenenfalls mit einer C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Halogen- oder Trifluormethylgruppe substituiert ist.
18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei R⁴ eine Methylgruppe ist und R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome sind.
19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei X¹-Y- eine 5-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-Gruppe ist und X² eine 2-Methylbenzo-1,3-thiazol-5-yl-Gruppe ist, nämlich (2S)-3-[(2S)-2-Methyl-4-(5-[4-(trifluormethyl)phenyl](1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperazinyl]-1-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)propan-2-ol.
20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Behandeln eines Erkrankungszustands in einem Säuger, der durch Behandlung mit einem Fett säureoxidationsinhibitor linderbar ist.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Erkrankungszustand eine Schädigung von Skelettmuskeln ist, die sich aus Trauma, Schock oder einer kardiovaskulären Erkrankung ergibt.
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die kardiovaskuläre Erkrankung Vorhofarrhythmie, intermittierendes Hinken, Kammerarrhythmie, Prinzmetal-Angina (Variantangina), stabile Angina, belastungsinduzierte Angina, dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt ist.
23. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Erkrankungszustand Diabetes ist.
24. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Erhöhen von HDL-Spiegeln im Plasma in einem Säuger.
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 24, wobei der Säuger ein Mensch ist.
26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Erhalten von bei der Transplantation verwendetem Spendergewebe und verwendeten Spenderorganen.
27. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Exzipienz und eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen