



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 08 763 T2 2005.02.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 210 345 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 08 763.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/24364

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 959 913.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/17994

(86) PCT-Anmeldetag: 01.09.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 05.06.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 03.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.02.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 413/12

C07D 417/12, C07D 263/32, A61K 31/4245,
A61K 31/433, A61K 31/422, A61K 31/421,
A61P 3/10

(30) Unionspriorität:

152761 P 08.09.1999 US
199969 P 27.04.2000 US

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

Cobb, Jeffrey Edmond, Research Triangle Park,
US; Shearer, Barry George, Research Triangle
Park, US

(54) Bezeichnung: OXAZOL PPAR ANTAGONISTEN

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die an PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta binden und diese beeinflussen. In einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Prävention und Behandlung von PPAR-gamma-vermittelten Erkrankungen und Zuständen.

[0002] Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind Orphan-Rezeptoren, die zur Steroid/Retinoid-Rezeptor-Überfamilie der Ligandaktivierten Transkriptionsfaktoren gehören. Siehe z. B. T.M. Willson und w. Wahli, Curr. Opin. Chem. Biol. (1997), Bd. 1, S. 235–241.

[0003] Drei Säugetier-PPARs wurden identifiziert, die als PPAR-alpha, PPARgamma und PPAR-delta bezeichnet werden. PPARs regulieren die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Response-Elemente (PPRE) als Heterodimere mit dem Retinoid-X-Rezeptor. Diese DNA-Response-Elemente wurden in den regulatorischen Regionen einer Anzahl von Genen identifiziert, die Proteine codieren, die am Lipidmetabolismus und Energiegleichgewicht beteiligt sind. Die biologische Rolle der PPARs in der Regulierung des Lipidmetabolismus und der Lipidlagerung wurde vor kurzem besprochen. Siehe z. B. B.M. Spiegelman, Diabetes (1998), Bd. 47, S. 507–514, K. Shoonjans, G. Martin, B. Staels und J. Auwerx, Curr. Opin. Lipidol. (1997), Bd. 8, S. 159–166 und R.P. Brun, J.B. Kim, E. Hu und B.M. Spiegelmann, Curr. Opin Lipidol. (1997), Band 8, S. 212–218.

[0004] PPAR-gamma-Liganden der Thiazolidindion-Klasse (TZD) steigern die Wirkungen von Insulin im Menschen und reduzieren die Kreislaufglucosespiegel in Nagetiermodellen von Diabetes. Der PPAR-gamma-Rezeptor wird in Fettgewebe exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle in der Regulierung der Adipozytendifferenzierung in vitro. TZD, wie z. B. Rosiglitazon, induzieren die Adipozytendifferenzierung in vitro durch Aktivierung des PPAR-gamma-Rezeptors. Obwohl es ersichtlich therapeutische Verwendungen für PPARgamma-Liganden in der Behandlung von Erkrankungen des Lipidmetabolismus und des Energiegleichgewichts gibt, ist es möglich, daß es Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe geben wird. Z. B. könnten PPAR-gamma-Liganden, die die Adipozytendifferenzierung in vivo fördern, zu erhöhter Fettansammlung und Gewichtszunahme führen. Diese Nebenwirkung könnte die vorteilhaften Wirkungen eines PPAR-gamma-Liganden in der Behandlung von Diabetes oder anderen Erkrankungen aufwiegen, wenn Fettsucht ein Risikofaktor ist. Siehe z. B. die oben zitierten Artikel von Spiegelman und Brun.

[0005] Essentielle Ernährungsfettsäuren und bestimmte ihrer Eicosanoid-Metaboliten sind natürlich vorkommende Hormone für die PPAR-Rezeptoren (Kliewer, 1997; Kliewer 1995). Diese Hormone können die Adipogenese durch Aktivierung des PPAR-gamma-Rezeptors fördern. Siehe z. B. S.A. Kliewer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), Bd. 94, S. 4318–4323 und S.A. Kliewer, et al., Cell (1995), Bd. 83, S. 813–819. Moleküle, die die adipogenen Wirkungen von endogenen PPAR-gamma-Hormonen hemmen, können nützlich in der Behandlung von Erkrankungen sein, die durch erhöhte Fettansammlung oder Lipidansammlung verursacht werden. Siehe z. B. P. Tontonoz, E. Hu, B.M. Spiegelman, Curr. Opin. Genet. Dev. (1995), Bd. 5, S. 571–576. Beispiele für diese Erkrankungen sind Fettsucht, Osteoporose und Akne. Z. B. wurde ebenfalls angemerkt, daß TZD die Adipogenese im Knochenmark fördern und die Expression von Markern des Osteoblastenphänotyps hemmen, wie z. B. alkalische Phosphatase. Siehe z. B. M.A. Paulik und J.M. Lenhard, Cell Tissue Res. (1997), Bd. 290, S. 79–87. Diese Wirkungen können zu einer niedrigen Mineraliendichte im Knochen und Osteoporose führen. Verbindungen, die die Osteogeneseaktivität fördern, können nützlich in der Behandlung von Osteoporose sein. Ähnlich ist es bekannt, daß die TZDs die Lipidansammlung in Sebozyten fördern können. Siehe z. B. R.L. Rosenfield, D. Deplewski, A. Kentsis und N. Cliette, Dermatology (1998), Bd. 196, S. 43–46. Diese Wirkungen können zu Sebozyten-Differenzierung und Aknebildung führen. Somit können Moleküle, die die Adipogenese in Adipozyten, Präadipozyten, Knochenmark oder Sebozyten blockieren, vorteilhafte Wirkungen in der Behandlung von Fettsucht, Osteoporose oder Akne haben.

[0006] Der PPAR-gamma-Rezeptor wurde in anderen als Fettgewebe gefunden, und es wird angenommen, daß synthetische PPAR-gamma-Liganden und natürliche PPAR-gamma-Hormone (natürliche Liganden) vorteilhafte Wirkungen bei vielen anderen Erkrankungen haben können, einschließlich Kreislauferkrankung, Entzündung und Krebs. Siehe z. B. den oben zitierten Schoonjans-Artikel, M. Ricote et al., Nature (1998), Bd. 391, S. 79–82, und E. Mueller et al., Mol. Cell (1998), Bd. 1, S. 465–470.

[0007] Es gibt frühere Fälle unter anderen Mitgliedern der Steroid/Retinoid-Rezeptor-Überfamilie, daß synthetische Liganden identifiziert werden können, die viele der vorteilhaften Wirkungen nachahmen, aber einige der nachteiligen Nebenwirkungen der natürlichen Hormone hemmen. Siehe z. B. D.P. McDonnell, Biochem. Soc. Trans. (1998), Bd. 26, S. 54–60. Diesen synthetischen Liganden wurden verschiedene Kennzeichen gegeben, einschließlich Antagonisten, Antihormone, Partialagonisten, selektive Rezeptormodulatoren, gewebe-

selektive Liganden und andere. Siehe z. B. J.A. Katzenellenbogen, B.W. O'Malley und B.S. Katzenellenbogen, Mol. Endocrinol. (1996), Bd. 10, S. 119–131.

[0008] PPAR-alpha-Liganden der Fibratklasse reduzieren Kreislauf-Triglyceridspiegel und erhöhen HDL. PPAR-alpha-Liganden können nützlich zur Behandlung von Dyslipidämie und Kreislauferkrankungen sein, siehe J.-C. Fruchart, P. Duriez und B. Staels, Curr. Opin. Lipidol. (1999), Bd. 10, S. 245–257. Weniger ist über die Biologie von PPAR-delta-Liganden bekannt, obwohl berichtet wurde, daß sie HDL-Spiegel erhöhen, siehe J. Berger et al., J. Biol. Chem. (1999), Bd. 274, S. 6718–6725.

[0009] Antagonisten von PPAR-alpha oder PPAR-delta würden nützlich zur Charakterisierung der Rolle dieser Rezeptoren in der Säugetierphysiologie sein. Z. B. würde die Verabreichung eines PPAR-alpha-Antagonisten oder PPARdelta-Antagonisten an ein ganzes Tier eine chemische Ausschaltung des Zielrezeptors darstellen. Die Charakterisierung des Phänotyps dieser chemischen Ausschaltung würde die Rolle des Zielrezeptors in der Säugetierphysiologie anzeigen. Dieses Wissen würde es erlauben, den Zielrezeptor mit einer besonderen Erkrankung zu verbinden.

[0010] Die Aktivierung der Transkription durch nukleäre Rezeptoren beinhaltet die Rekrutierung von Co-Aktivatorproteinen. Agonistische Liganden fördern die Rekrutierung von Co-Aktivatorproteinen zum Rezeptor durch Stabilisierung der C-terminalen AF-2-Helix der Ligandenbindungsdomäne in einer Konformation, die eine "Ladungsklammer" bildet, siehe Nolte et al., Nature (1998) und A.K. Shiao et al., Cell (1998), Bd. 95, S. 927–937.

[0011] PPAR-Agonisten, wie z. B. Thiazolidindione, Fibrate und Fettsäuren, teilen einen gemeinsamen Bindungsmodus an ihre Rezeptoren. Trotz Unterschiede in der chemischen Struktur dieser Agonisten akzeptieren die sauren Kopfgruppen dieser agonistischen Liganden eine Wasserstoffbindung von einem Tyrosin-Rest in der AF2-Helix und/oder einem Histidin- oder Tyrosin-Rest in Helix-5. Diese Wasserstoffbindungen stabilisieren die Ladungsklammer. Dies ist ein kritischer Schritt in der Aktivierung des Rezeptors durch einen agonistischen Liganden, siehe Xu et al., Mol. Cell (1999), Bd. 3, S. 397–403 und Oberfield et al., PNAS (1999), Bd. 96, S. 6102–6106. In PPAR-alpha sind diese Reste Tyrosin 464 bzw. Tyrosin 314, wobei die Restenummerierung in Genbank S74349 verwendet wird (Translation G765240). In PPAR-gamma sind diese Reste Tyrosin 473 bzw. Histidin 323, wobei die Restenummerierung in Genbank X90563 verwendet wird (Translation G1490313). In PPAR-delta sind diese Reste Tyrosin 437 bzw. Histidin 287, wobei die Restenummerierung in Genbank L07592 verwendet wird (Translation G190230).

[0012] Strukturuntersuchungen lassen vermuten, daß viele nukleäre Rezeptoren einen ähnlichen allgemeinen Mechanismus der Aktivierung teilen, wenn die Bindung des Liganden die AF2-Helix stabilisiert, wodurch die Ladungsklammer stabilisiert und die Bindung von Co-Aktivatoren erlaubt wird. Röntgenstrukturen des Östrogenrezeptors, Progesteronrezeptors, Schilddrüsenrezeptors, Reninolsäurerezeptors und Vitamin-D-Rezeptors zeigen, daß in diesen Fällen der Ligand allgemein lipophile Kontakte mit der AF2-Helix macht. In manchen Fällen, wie z. B. beim Östrogenrezeptor, sind diese Kontakte sehr schwach.

[0013] Die PPARs sind ungewöhnlich, indem sie einen Tyrosinrest in der AF2-Helix aufweisen, der zur Ausbildung einer direkten Wasserstoffbindung mit dem Liganden verfügbar ist. Die Wechselwirkung mit diesem Tyrosin scheint wesentlich zur vollen Aktivierung des PPAR zu sein. Sequenzanalyse und Homologiemodellierung zeigen an, daß FXR, LXR-alpha und LXR-beta ähnlich den PPARs sind, indem sie eine Aminosäure in der AF2-Helix aufweisen, die eine Wasserstoffbindung mit dem Liganden bilden kann. In humanem FXR ist dieser Rest Tryptophan 469, wobei die Restenummerierung in Genbank U68233 verwendet wird (Translation G1546084). In humanem LXR-alpha ist dieser Rest Tryptophan 443, wobei die Restenummerierung in Genbank U22662 verwendet wird (Translation G726513). In humanem LXR-beta ist dieser Rest Tryptophan 457, wobei die Restenummerierung in Genbank U07132 verwendet wird (Translation G641962). Die Homologiemodellierung läßt ferner vermuten, daß der Ligand eine Wasserstoffbindung mit dem Seitenketten-NH dieses AF2-Tryptophans ausbilden kann, und daß diese Wasserstoffbindung wesentlich für die volle Aktivierung von FXR, LXR-alpha und LXR-beta sein kann.

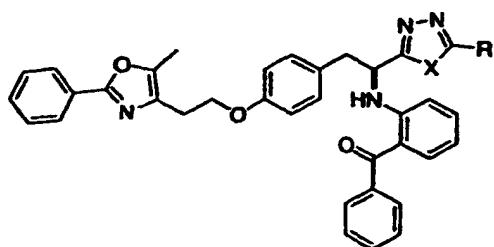
[0014] Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-gamma-Ligand" eine Verbindung, die humanes PPAR-gamma mit einem pKi von mehr als 5 bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen Bindungstest bindet. Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-gamma-Antagonist" ein PPAR-gamma-Ligand, der eine mehr als 50%ige Inhibierung der Lipogenese bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen Adipozyten-Differenzierungstest und eine mehr als 50%ige Inhibierung der Transaktivierung durch 100 nM Rosiglitazon bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen zellbasierten Reportertest ergibt.

[0015] Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-alpha-Ligand" eine Verbindung, die an humanes PPAR-alpha mit einem pKi von mehr als 5 bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen Bindungstest bindet. Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-alpha-Antagonist" ein PPAR-alpha-Ligand, der eine mehr als 50%ige Inhibierung der Transaktivierung durch 100 nM 2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(4-fluorphenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylpropionsäure bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen zellbasierten Reportertest ergibt.

[0016] Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-delta-Ligand" eine Verbindung, die an humanes PPAR-alpha mit einem pKi von mehr als 5 bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen Bindungstest bindet. Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-delta-Antagonist" ein PPAR-delta-Ligand, der eine mehr als 50%ige Inhibierung der Transaktivierung durch 1000 nM 2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(4-fluorphenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylpropionsäure bei Untersuchung im nachfolgend beschriebenen zellbasierten Reportertest ergibt.

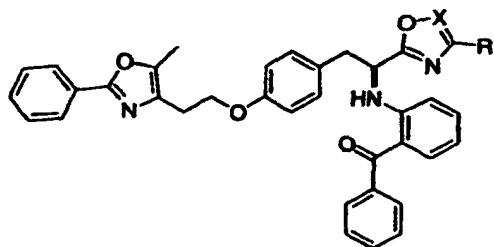
[0017] Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-Antagonist" eine Verbindung, die ein Antagonist von jedem einzelnen oder mehr als einem PPAR ist. Wie hier verwendet, ist ein "PPAR-Agonist" eine Verbindung, die ein Agonist von jedem einzelnen oder mehr als einem PPAR ist.

[0018] Kurz gesagt offenbart die vorliegende Erfindung in einem Aspekt Verbindungen der Formel (I) oder (II) oder pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate davon,



(I)

worin in Formel (I) X O, S oder NH ist;
und R Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Phenyl oder -CH₂OCH₃ ist,



(II)

worin in Formel (II) X C oder N ist;
und R Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, -CH₂OCH₃ oder -CO₂CH₃ ist. Diese Verbindungen sind PPAR-gamma-Antagonisten und sind nahe Analoga von PPAR-gamma-Agonisten.

[0019] In einem anderen Aspekt offenbart die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer PPAR-gamma-vermittelten Erkrankung oder eines solchen Zustandes, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung. Wie hier verwendet, bezeichnet "eine Verbindung der Erfindung" eine Verbindung der Formel (I) oder (II) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon.

[0020] Geeignete Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen ein:

(S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl)}-5-propyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl)}-5-ethyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl)}-5-phe-

nyl-1,3,4-oxadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-butyl-1,3,4-oxadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-methyl-1,3,4-oxadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-methoxy-methyl-1,3,4-oxadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol,
 (S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol,
 (S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-propyl-1,2,4-oxadiazol,
 (S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-methoxy-methyl-1,2,4-oxadiazol,
 (S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-propyl-1,3,4-thiadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-methyl-1,3,4-thiadiazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-methyl-1,3,4-triazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-propyl-1,3,4-triazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-4-ethyl-1,3-oxazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-4-isopropyl-1,3-oxazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-4-propyl-1,3-oxazol,
 (S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-4-methoxy-carbonyl-1,3-oxazol,
 und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate davon.

[0021] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen ein:

(S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-propyl-1,3,4-oxadiazol und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate davon.

[0022] Die Fachleute werden anerkennen, daß die Verbindungen oder Antagonisten der vorliegenden Erfindung in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon verwendet werden können. Physiologisch akzeptable Salze schließen herkömmliche Salze ein, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden, sowie quaternäre Ammoniumsäureadditions-salze. Besonders spezifische Beispiele für geeignete Säuresalze schließen diejenigen von Chlorwasserstoff-säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salopersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Pamoasäure, Malonsäuren, Hydroxymaleinsäure, Phenylsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Hydroxynaphthoësäure, Iodwasserstoffsäure, Äpfelsäure, Stearinsäure, Gerbsäure und dgl. ein. Andere Säuren wie Oxalsäure, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, können nützlich in der Herstellung von Salzen sein, die nützlich als Zwischenstufen zum Erhalt der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze sind. Besonders spezifische Beispiele für geeignete basische Salze schließen Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethylendiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze ein.

[0023] Die Fachleute werden anerkennen, daß sich hier Verweise zur Behandlung auf die Prophylaxe sowie auf die Behandlung etablierter Erkrankungen oder Symptome erstrecken. Außerdem wird man anerkennen, daß die Menge einer Verbindung oder eines Antagonisten der Erfindung, die zur Verwendung in der Behand-

lung erforderlich ist, mit der Natur des behandelten Zustandes und dem Alter und Zustand des Patienten variieren wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes oder Tierarztes liegen wird. Allgemein werden jedoch Dosen, die für die Behandlung eines erwachsenen Menschen eingesetzt werden, typischerweise im Bereich von 0,02–5000 mg pro Tag, bevorzugt 1–5000 mg pro Tag sein. Die gewünschte Dosis kann zweckmäßig in einer Einzeldosis oder als verteilte Dosen angeboten werden, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, z. B. als zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen pro Tag.

[0024] Obwohl es möglich ist, daß Verbindungen oder Antagonisten der vorliegenden Erfindung therapeutisch als Rohchemikalie verabreicht werden können, ist es bevorzugt, den Wirkbestandteil als Teil einer pharmazeutischen Formulierung anzubieten.

[0025] Formulierungen der vorliegenden Erfindung schließen diejenigen ein, die speziell zur oralen, bukkalen, parenteralen, transdermalen, Inhalations-, intranasalen, transmukosalen, Implantations- oder rektalen Verabreichung formuliert sind, jedoch ist die orale Verabreichung bevorzugt. Zur bukkalen Verabreichung kann die Formulierung die Form von Tabletten oder Lutschtabletten annehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert werden. Tabletten und Kapseln zur oralen Verabreichung können herkömmliche Exzipienten enthalten, wie z. B. Bindemittel (z. B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragacanthharz, Schleim aus Stärke oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit), Schmiermittel (z. B. Magnesiumstearat, Stearinäure, Talkum, Polyethylenglykol oder Kieselerde), Tabbettensprengmittel (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Benetzungsmittel, wie z. B. Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können gemäß fachbekannten Verfahren umhüllt werden.

[0026] Alternativ können die Verbindungen und Antagonisten der vorliegenden Erfindung in orale flüssige Zubereitungen eingeführt werden, wie z. B. wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen oder Antagonisten enthalten, als ein Trockenprodukt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie z. B. Suspendiermittel, wie Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren wie Lecithin, Sorbitanmonoolat oder Gummi arabicum; nicht-wässrige Träger (die eßbare Öle einschließen können), wie Mandelöl, fraktionierte Kokosöl, Ölsäureester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Zubereitungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z. B. herkömmliche Suppositorienbasen wie Kakaobutter oder andere Glyceride enthalten.

[0027] Zusätzlich können Formulierungen der vorliegenden Erfindung zur parenteralen Verabreichung durch Injektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern annehmen und können Formulierungsmittel wie Suspendiermittel, Stabilisatoren und/oder Dispergiermittel enthalten. Alternativ kann der Wirkbestandteil in Pulverform zur Herrichtung mit einem geeigneten Träger (z. B. steriles pyrogenfreies Wasser) vor der Verwendung sein.

[0028] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können ebenfalls als Depotzubereitung formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z. B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Entsprechend können die Verbindungen und Antagonisten der Erfindung mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (z. B. als eine Emulsion in einem akzeptablen Öl), Ionenaustauscherharzen oder als schwachlösliche Derivate, z. B. als schwachlösliches Salz, formuliert werden.

[0029] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zwischen 0,1 und 99% des Wirkbestandteils enthalten, zweckmäßig 30 bis 95% für Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% flüssige Zubereitungen.

[0030] Die Verbindungen und Antagonisten dieser Erfindung können durch organische Standardchemie hergestellt werden, wie es durch die begleitenden Ausführungsbeispiele erläutert wird. Die folgenden Beispiele werden zur Erläuterung der Synthese einiger besonderer Verbindungen der vorliegenden Erfindung und zur exemplarischen Darstellung allgemeiner Verfahren angegeben. Entsprechend ist der nachfolgende Abschnitt über Beispiele keineswegs zur Beschränkung des hier erwogenen Erfindungsumfangs gedacht.

Beispiele

[0031] Wie hier verwendet, sind die in diesen Verfahren, Schemata und Beispielen verwendeten Symbole und

Konventionen übereinstimmend mit den in der zeitgenössischen wissenschaftlichen Literatur verwendeten, z. B. im Journal of American Chemical Society. Wenn nichts anderes angegeben wird, wurden alle Ausgangsstoffe von gewerblichen Lieferanten erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. Spezifisch können die folgenden Abkürzungen in den Beispielen und durchgehend in der Beschreibung verwendet werden: g (Gramm); mg (Milligramm); 1 (Liter); ml (Milliliter); μ l (Mikroliter); N (normal); mM (millimolar); mmol (Millimol); i.v. (intravenös); Hz (Hertz); MHz (Megahertz); mol (Mole); RT (Raumtemperatur); min (Minuten); h (Stunden); Smp. (Schmelzpunkt); DC (Dünnschichtchromatographie); HPLC (Hochdruck-Flüssigchromatographie); MS (Massenspektrum); ES+ (Elektrospray); R_f (Retentionsfraktion); t_r (Retentionszeit); RP (Umkehrphase); MeOH (Methanol); TFA (Trifluoressigsäure); HCl (Salzsäure); HCO_2H (Ameisensäure); THF (Tetrahydrofuran); CH_3CN (Acetonitril); EtOH (Ethanol); $CDCl_3$ (deuteriertes Chloroform); DMSO (Dimethylsulfoxid); DMSO-d₆ (deuteriertes Dimethylsulfoxid); EtOAc (Ethylacetat); DCM oder CH_2Cl_2 (Dichlormethan); DMF (Dimethylformamid); Et₃N (Triethylamin); MgSO₄ (Magnesiumsulfat); H₂O (Wasser); LAH (Lithiumaluminiumhydrid); NaH (Natriumhydrid), Na₂CO₃ (Natriumcarbonat); Na₂SO₄ (Natriumsulfat); MnO₂ (Mangandioxid); NaOH (Natriumhydroxid); LiOH (Lithiumhydroxid); DIEA (Diisopropylethylamin); Et₂O (Diethylether); Diethylazodicarboxylat (DEAD); tert-Butyloxycarbonyl (BOC); NaHCO₃ (gesättigtes wäßriges Natriumbicarbonat). Kochsalzlösung bezeichnet eine gesättigte wäßrige Lösung von NaCl. Wenn nichts anderes angegeben wird, sind alle Temperaturen in °C (Grad Celsius) ausgedrückt. Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, wenn nichts anderes angegeben wird.

[0032] Die ¹H-NMR-Spektren wurden an einem Varian VXR-300-, einem Varian Unity-300- oder einem Varian Unity-400-Instrument aufgezeichnet. Chemische Verschiebungen sind in Teilen pro Million (ppm, δ -Einheiten) ausgedrückt. Kopplungskonstanten sind in Einheiten von Hertz (Hz). Aufspaltungsmuster sind als s, Singulett; d, Dublett; t, Triplet; q, Quartett; m, Multiplett; br, breit; hept, Heptuplett bezeichnet.

[0033] Niedrig auflösende Massenspektren (MS) wurden an einem JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 oder SCIEX-APIii-Spektrometer aufgezeichnet. Alle Massenspektren wurden unter Elektrospray-Ionisation (ES, entweder im positiven Ionenmodus oder negativen Ionenmodus) oder durch Fast Atom Bombardment-Verfahren (FAB) aufgenommen. Infrarotspektren (IR) wurden an einem Nicolet 510 FT-IR-Spektrometer unter Verwendung einer 1 mm-NaCl-Zelle erhalten. Alle Reaktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie an 0,25 mm E. Merck-Kieselgel-Platten (60F-254) überwacht, visualisiert mit UV-Licht, Iodanfärbung oder 7%iger ethanolischer Phosphomolybdänsäure-Lösung oder p-Anisaldehyd-Lösung. Flash-Säulenchromatographie wurde an Kieselgel (230–300 mesh, Merck) durchgeführt.

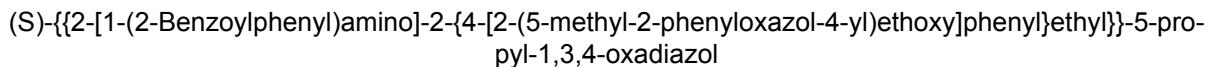
[0034] Die analytische Reinheit wurde an einem System Hewlett Packard Reihe 1050 oder 1100, ausgerüstet mit einem Dioden-Array-Spektrometer, gemessen. Die stationäre Phase war entweder eine Dynamax-C8-Säule (25 cm × 4,4 mm), eine Dynamax 60A C18-Säule (25 cm × 4,6 mm), eine Vydac C18-Säule (5 m, 4,6 mm × 250 mm), eine Supelco C18-Säule (5 m, 4,6 mm × 150 mm), oder eine Rainin C18-Säule (5 m, 4,6 mm × 250 mm). Die Fließgeschwindigkeit betrug 1,0 bis 1,5 ml/min ($t_0 = 2,8$ oder 3,0 min), und die Lösungsmittelsysteme waren wie nachfolgend beschrieben. Die Enantiomerenreinheit wurde unter Verwendung entweder einer Chiralpak AD-Säule (25 cm × 4,6 mm) oder einer Chiralpak OD-Säule (25 cm × 4,6 mm) an entweder einem HPLC-System Hewlett Packard Reihe 1050, ausgerüstet mit einem Diodenarrayspektrometer, oder an einem Supercritical Fluid-System (SFC) unter Verwendung von CO₂/Methanol als mobile Phase.

[0035] Die folgenden Ausführungsbeispiele sind alles Verbindungen dieser Erfindung. Diese Verbindungen wurden entwickelt und hergestellt unter Verwendung der Entwicklungs- und Herstellungsverfahren dieser Erfindung. Daher sind die folgenden Ausführungsbeispiele erläuternd für die Verbindungen dieser Erfindung, die Antagonisten dieser Erfindung und das Verfahren der Entwicklung oder Herstellung dieser Erfindung.

Entwicklungsverfahren

[0036] Verbindungen wurden entwickelt, um die saure Gruppe eines PPAR-gamma-Agonisten durch eine Anordnung von Atomen zu ersetzen, die a) nicht mehr eine starke Wasserstoffbindung mit Tyrosin 473 oder Histidin 323 der Liganden-Bindungsdomäne bilden konnten und/oder b) Tyrosin 473 oder Histidin 323 der Liganden-Bindungsdomäne von ihren Agonisten-gebundenen Positionen verdrängten. Die in B.R. Henke et al., J. Med. Chem. (1998), Bd. 41, 5020–5036 beschriebene Verbindung 20 ist ein PPAR-gamma-Agonist und enthält eine Carbonsäure-Gruppe, die eine Wasserstoffbindung mit Tyrosin 473 und/oder Histidin 323 der PPAR-gamma-Liganden-Bindungsdomäne bilden kann. In den folgenden Beispielen wurde die saure Gruppe durch andere Gruppen ersetzt, und keine Modifikationen wurden an der Struktur von Verbindung 20 vorgenommen.

Beispiel 1



[0037] (S)-{[2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl]}-5-propyl-1,3,4-oxadiazol wurde als ein PPARgamma-Antagonist durch Austausch der Carbonsäure in Verbindung 20 gegen einen substituierten 5-gliedrigen heterocyclischen Ring entwickelt.

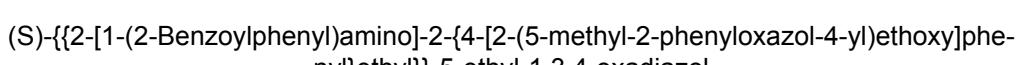
[0038] Zu einer gerührten, gekühlten ($^{\circ}\text{C}$) Lösung aus (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure [Verbindung 20, beschrieben in B.R. Henke et al., J. Med. Chem. (1998), Bd. 41, 5020–5036] (5,00 g, 9,15 mmol) in THF (120 ml) wurde 4-Methylmorpholin (1,20 g, 11,8 mmol) gefolgt von Isobutylchlorformiat (1,79 g, 13,1 mmol) gegeben. Die resultierende Suspension wurde für 30 min gerührt und dann in eine gerührte, gekühlte (0°C) Lösung aus Hydrazin (1,43 g, 44,6 mmol) in THF (80 ml) filtriert. Nach Röhren für 45 min wurde die Mischung in EtOAc gegossen und mit Wasser, gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck lieferte das gewünschte Monoacylhydrazid (5,35 g) als gelben Feststoff.

[0039] Zu einer gerührten Lösung aus dem obigen Monoacylhydrazid (5,34 g) und Trimethylorthobutyrat (4,07 g, 27,5 mmol) in Dioxan (100 ml) wurde Methansulfonsäure (178 mg, 1,85 mmol) gegeben. Die Mischung wurde in ein auf 105°C vorgeheiztes Ölbad gegeben und für 15 min gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung in EtOAc gegossen, mit gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck unter Erhalt eines gelben Öls entfernt. Dieses Material wurde mit drei anderen Ansätzen vereinigt, die in einer ähnlichen Weise aus der oben angegebenen Carbonsäure hergestellt worden waren (5,54 g, 5,99 g und 5,06 g), und an Kieselgel unter Elution mit 2 : 3 EtOAc in Hexan chromatographiert, um 20,8 g eines klebrigen gelben Glases zu liefern. Dieses Material wurde in Et_2O gelöst, langsam eindampfen gelassen und im Vakuum getrocknet, um das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (19,7 g, 84%) als amorphe gelbe Feststoff zu liefern. Smp. = 78–82 $^{\circ}\text{C}$; 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,97 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,59–7,30 (m, 10H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 613 (MH^+).

Analyse berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 73,41; H, 6,00; N, 9,01.

Gefunden: C, 73,51; H, 6,04; N, 9,01.

Beispiel 2



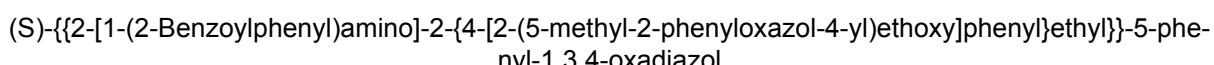
[0040] Hergestellt aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid und Triethylorthopropionat, um das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (82%) als gelben Schaum bereitzustellen. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 599 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,97 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,59–7,31 (m, 10H), 7,13 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Analyse berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 73,13; H, 5,81; N, 9,22.

Gefunden: C, 73,06; H, 5,74; N, 8,82.

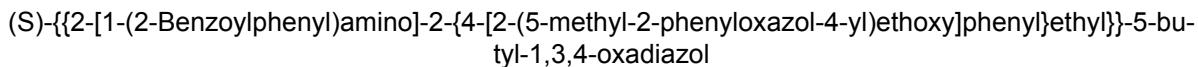
Beispiel 3



[0041] Hergestellt aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid und Trimethylorthobenzoat, um das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (85%) als gelben Schaum bereitzustellen. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 647 (MH^+).

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,05 (d, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,61 – 7,31 (m, 13H), 7,19 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,34 (s, 3H).

Beispiel 4



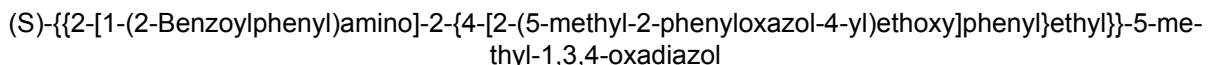
[0042] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure (200 mg, 0,37 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (56 mg, 0,41 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (773 mg, 0,40 mmol) gefolgt von 4-Methylmorpholin (92 mg, 0,91 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 5 Minuten gerührt, und dann wurde Valeriansäurehydrazid (50 mg, 0,43 mmol) hinzugegeben. Nach Röhren über Nacht wurde die resultierende dicke Suspension filtriert, und der aufgefangene Feststoff wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und im Vakuum getrocknet, um das gewünschte Diacylhydrazid (157 mg, 66%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0043] Eine Suspension aus P_2O_5 (137 mg, 0,97 mmol) in Methansulfonsäure (1,04 g, 10,8 mmol) wurde für 1 h gerührt. Zu dieser Mischung wurde das obige Diacylhydrazid (121 mg, 0,19 mmol) gegeben, und die resultierende Mischung wurde in ein auf 75°C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Die Mischung wurde langsam homogen und wurde über Nacht stehengelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit CH_2Cl_2 verdünnt und vorsichtig zu einer gerührten Lösung aus wäßrigem 2 M K_2CO_3 gegeben. Die zwei Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde weiter mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene unter reduziertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 1 : 3 EtOAc in Hexan chromatographiert, um das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (68 mg, 57%) als gelben Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 627 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,97 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,59–7,30 (m, 10H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Analyse berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 74,21; H, 6,15; N, Gefunden: C, 74,20; H, 6,39; N, 8,48.

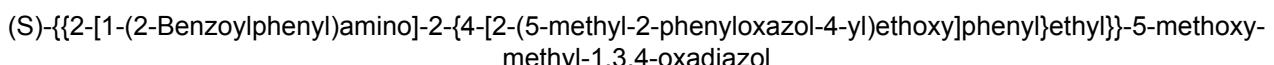
Beispiel 5



[0044] Hergestellt durch das in Beispiel 4 beschriebene Verfahren aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Acetylhydrazid. Cyclisierung lieferte das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (52%) als gelben Schaum. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 585 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,98 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,59–7,30 (m, 10H), 7,14 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,61 (t, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,29 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Beispiel 6



[0045] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid (242 mg, 0,43 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde Triethylamin (109 mg, 1,08 mmol) gefolgt von Methoxyacetylchlorid (53 mg, 0,49 mmol) gegeben. Nach Röhren über Nacht wurde die Mischung mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit wäßrigem 1 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 1 : 1 EtOAc in Hexan gefolgt von EtOAc chromatographiert, um das gewünschte Diacylhydrazid (161 mg, 59%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0046] Das obige Diacylhydrazid (130 mg, 0,21 mmol) wurde in ein wiederverwendbares dickwandiges Druckrohr gegeben und unter Röhren in Chlorbenzol (0,3 ml) suspendiert. Hexamethyldisilazan (230 mg, 1,42 mmol) und 1 M Tetrabutylammoniumfluorid in THF (15 μl , 0,015 mmol) wurden zur Suspension gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde versiegelt und in ein auf 130°C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach 72 h wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, auf eine Säule aus Kieselgel übertragen und mit 1 : 9 EtOAc in Hexan, gefolgt von 3 : 7 EtOAc in Hexan und 1 : 1 EtOAc in Hexan eluiert. Weitere Reinigung an Kieselgel unter Ver-

wendung von Radialchromatographie lieferte das gewünschte 1,2,4-Oxadiazol (19 mg, 14%) als gelben Schaum. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 615 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,00 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,59–7,30 (m, 10H), 7,13 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,38 (s, 3H).

Beispiel 7

(S)-{(2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol

[0047] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid (158 mg, 0,28 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde 4-Methylmorpholin (37 mg, 0,37 mmol) gefolgt von Cyclopropancarbonylchlorid (35 mg, 0,33 mmol) gegeben. Die resultierende gelatinöse Mischung wurde über Nacht gerührt und filtriert. Das aufgefangene feste Material wurde mit Hexan gefolgt von einer minimalen Menge CH_2Cl_2 gewaschen und im Vakuum getrocknet, um das gewünschte Diacylhydrazid (165 mg, 94%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0048] Das obige Diacylhydrazid (140 mg, 0,22 mmol) wurde wie in Beispiel 5 beschrieben cyclisiert, um das gewünschte 1,3,4-Oxadiazol (66 mg, 49%) als gelben Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 611 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,94 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,59–7,30 (m, 10H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,08 (m, 2H).

Beispiel 8

(S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol

[0049] Zu einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure (254 mg, 0,46 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (50 mg, 0,24 mmol) gegeben. Nach 1 h wurde die Mischung filtriert und unter reduziertem Druck zur Trockene eingedampft. Der zurückbleibende Rückstand wurde in Pyridin (2 ml) gelöst, und eine Lösung aus Acetamidoxim [hergestellt wie beschrieben in C.D. Bedford et al.; J. Med. Chem. (1986), Bd. 29, 2174–2183] (14,5 mg, 0,20 mmol) in Pyridin (1 ml) wurde hinzugeropft. Die Mischung wurde zum Rückfluß erwärmt und über Nacht stehengelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit wäßrigem 1 N HCl und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der resultierende Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 1 : 9 EtOAc in Hexan gefolgt von 1 : 3 EtOAc in Hexan chromatographiert, um das gewünschte 1,2,4-Oxadiazol (20 mg, 17%) als gelben Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 585 (MH^+).

Beispiel 9

(S)-{(5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}-3-propyl-1,2,4-oxadiazol

[0050] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure (498 mg, 0,91 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) wurden 1-Hydroxybenzotriazol (122 mg, 0,90 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (173 mg, 0,90 mmol) gefolgt von 4-Methylmorpholin (230 mg, 2,27 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 5 Minuten gerührt, und dann wurde eine Lösung aus Butanamidoxim (124 mg, 1,21 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) hinzugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der resultierende Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 2 : 1 EtOAc in Hexan chromatographiert, um das gewünschte Acylamidoxim (423 mg, 76%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0051] Das obige Acylamidoxim (185 mg, 0,29 mmol) wurde in ein wiederverwendbares dickwandiges Druckrohr gegeben und in p-Xylol (1 ml) unter Rühren suspendiert. Das Reaktionsgefäß wurde versiegelt, in ein auf 125°C vorgeheiztes Ölbad gegeben und über Nacht stehengelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur

wurde die Mischung auf eine Säule aus Kieselgel übertragen und mit 1 : 9 EtOAc in Hexan gefolgt von 15 : 85 EtOAc in Hexan eluiert.

[0052] Weitere Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Radialchromatographie lieferte das gewünschte 1,2,4-Oxadiazol (95 mg, 53%) als gelbes Glas. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 635 (MH^+).

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,05 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,61 – 7,31 (m, 10H), 7,11 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,33 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Analyse berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 73,95; H, 5,96; N, 9,08.

Gefunden: C, 73,67; H, 5,90; N, 8,97.

Beispiel 10

(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-3-methoxy-methyl-1,2,4-oxadiazol

[0053] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Methoxyacetamidoxim, um das gewünschte 1,2,4-Oxadiazol (31%) als gelben Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 615 (MH^+). 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,06 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,60–7,29 (m, 10H), 7,13 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H).

Analyse berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 71,25; H, 5,66; N, 8,98.

Gefunden: C, 71,00; H, 5,67; N, 8,61.

Beispiel 11

(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phe-nyl}ethyl}}-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol

[0054] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Propanamidoxim, um das gewünschte 1,2,4-Oxadiazol (45%) als gelben Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 599 (MH^+).

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,05 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,60–7,29 (m, 10H), 7,12 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,60 (1, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,33 (d, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,74 (q, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Beispiel 12

(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol

[0055] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure (501 mg, 0,92 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurden Isobuttersäurehydrazid (112 mg, 1,10 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (136 mg, 1,01 mmol) und Triethylamin (233 mg, 2,30 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 5 min gerührt, und dann wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,211 g, 1,01 mmol) hinzugegeben. Ein gelber Niederschlag bildete sich. Nach Röhren über Nacht wurde die Mischung filtriert, und der aufgefangene Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um das gewünschte Diacylhydrazid (1,29 g, 100%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0056] Das obige Diacylhydrazid (261 mg, 0,36 mmol) und Lawesson-Reagens (290 mg, 0,72 mmol) in Toluol (5 ml) wurden für 4 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf konzentriert und an Kieselgel unter Elution mit EtOAc in Hexan (1 : 10 zu 1 : 1) chromatographiert. Das isolierte halbgereinigte Material wurde dann auf eine basische Aluminiumoxidsäule aufgetragen und mit 100 : 1 CH_2Cl_2 -MeOH eluiert, um das gewünschte 1,3,4-Thiadiazol (62 mg, 27%) als rotbraunen Schaum zu liefern. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 628 (MH^+).

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9,04 (d, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 7H), 7,25 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,35 – 3,10 (m, 3H), 2,9 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (t, 6H).

Beispiel 13

(S)-{[2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]ethyl}-5-propyl-1,3,4-thiadiazol

[0057] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Buttersäurehydrazid. Cyclisierung lieferte das gewünschte 1,3,4-Thiadiazol. Niedrigauflösendes MS (ES⁺) m/e 629 (MH⁺).

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,50 und 8,88 (d, 1H, Rotamere), 7,80 (bd, 2H), 7,60 – 7,40 (m, 10H), 7,20 – 7,05 (m, 2H), 6,95–6,75 (m, 3H), 6,65–6,55 (m, 1H), 5,50 und 5,40 (q, 1H, Rotamere), 4,25 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,90–2,80 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,65 (p, 2H), 0,85 (t, 3H).

Beispiel 14

(S)-{[2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]ethyl}-5-methyl-1,3,4-thiadiazol

[0058] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Propionsäurehydrazid. Cyclisierung lieferte das gewünschte 1,3,4-Thiadiazol. Niedrigauflösendes MS (ES⁺) m/e 601 (MH⁺).

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,06 (d, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,62–7,38 (m, 10H), 7,20 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,42–3,25 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Beispiel 15

(S)-{[2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]ethyl}-5-methyl-1,3,4-triazol

[0059] Zu einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid (197 mg, 0,35 mmol) in THF (5 ml) wurde Ethylacetimidathydrochlorid (51 mg, 0,41 mmol), gefolgt von Triethylamin (47 mg, 0,47 mmol) gegeben. Nach 1,5 h wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck ergab einen Rückstand, der in EtOAc gelöst, mit gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit EtOAc gefolgt von 5 : 95 McOH in CH₂Cl₂ chromatographiert, um das gewünschte Acylamidrazen (153 mg, 73%) als gelben Schaum zu liefern.

[0060] Das obige Acylamidrazen (150 mg, 0,25 mmol) wurde in ein wiederverwendbares dickwandiges Druckrohr gegeben und in p-Xylol (1,5 ml) unter Rühren suspendiert. Das Reaktionsgefäß wurde versiegelt, in ein auf 120°C erwärmtes Ölbad gegeben und über Nacht stehengelassen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf eine Säule aus Kieselgel überführt und mit 1 : 1 EtOAc in Hexan, gefolgt von 3 : 2 EtOAc in Hexan eluiert. Weitere Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Radialchromatographie lieferte das gewünschte 1,2,4-Triazol (103 mg, 71%) als gelben Feststoff. Niedrigauflösendes MS (ES⁺) m/e 584 (MH⁺).

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,92 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,58–7,31 (m, 10H), 7,10 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Beispiel 16

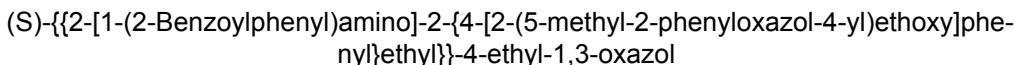
(S)-{[2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]ethyl}-5-propyl-1,3,4-triazol

[0061] Hergestellt durch das in Beispiel 15 beschriebene Verfahren aus der in Beispiel 1 beschriebenen Zwischenstufe (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäurehydrazid (207 mg, 0,37 mmol) und Ethylbutyrimidathydrochlorid (68 mg, 0,45 mmol). Cyclisierung lieferte das gewünschte 1,3,4-Triazol (78%) als gelben Schaum. Niedrigauflösendes MS (ES⁺) m/e 612 (MH⁺).

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,92 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,59–7,39 (m, 10H), 7,09 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 0,98 (s, 3H).

Analyse berechnet für $C_{39}H_{37}N_5O_3 \cdot 0,5 H_2O$: C, 73,53; H, 6,17; N, 11,28.
 Gefunden: C, 73,88; H, 6,35; N, 10,91.

Beispiel 17



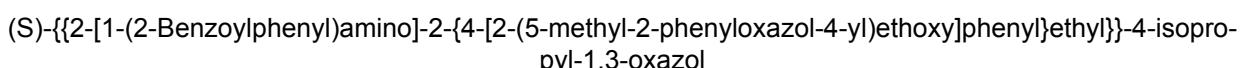
[0062] Zu einer gerührten Lösung aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]propionsäure (501 mg, 0,92 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wurden 2-Aminobutanol (273 mg, 3,06 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (414 mg, 3,06 mmol) und Triethylamin (511 mg, 5,05 mmol) gegeben. Die Mischung wurde für 5 min gerührt, und dann wurde 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (640 mg, 3,34 mmol) hinzugegeben. Nach Röhren über Nacht wurde die Mischung mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und aufkonzentriert. Der Rohmaterial wurde an Kieselgel unter Elution mit 40 : 1 CH_2Cl_2 in $MeOH$ chromatographiert, um das gewünschte Amid (1,32 g, 77%) als gelben Feststoff zu liefern.

[0063] Eine Lösung aus dem obigen Amid (1,32 g, 2,14 mmol) und 4-Methylmorpholin (1,00 g, 8,56 mmol) in CH_2Cl_2 wurde über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Celite (0,50 g) wurde zur Lösung hinzugegeben, und nach Röhren für 5 Minuten wurde die Mischung mit TPAP (0,188 g, 0,535 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde für 5 min gerührt und dann durch ein Kissen, das aus 3" Celite auf 3" Kieselerde bestand, unter Elution mit CH_2Cl_2 filtriert. Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck lieferte den gewünschten Aldehyd (247 mg, 19%).

[0064] Eine Lösung aus Iod (203 mg, 0,80 mmol), Triphenylphosphin (210 mg, 0,80 mmol) und Triethylamin (162 mg, 1,60 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde für 5 min gerührt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung aus dem obigen Aldehyd (247 mg, 0,40 mmol) in CH_2C_2 (5 ml) gegeben. Nach Röhren für 1,5 h wurde die Mischung in eine gesättigte Lösung von $Na_2S_3O_3$ gegossen. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde weiter mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Reinigung des Rohmaterials durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 3 : 1 EtOAc in Hexan lieferte das gewünschte Oxazol (40 mg, 17%). Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 620 ($M + Na$).

400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,97 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,44–7,39 (m, 7H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,71 (d, 3H), 6,48 (t, 1H), 4,84 (q, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,46 (q, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (t, 3H).

Beispiel 18



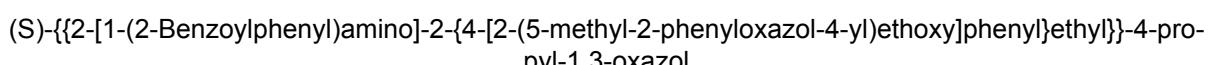
[0065] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]propionsäure und Valinol. TPAP-Oxidation und Cyclisierung lieferte das gewünschte Oxazol. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 612 (MH^+).

400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,02 (d, 1H), 7,96 (dd, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,44–7,39 (m, 6H), 7,29 (t, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,79 (dd, 3H), 6,54 (t, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,93 (g, 2H), 2,79 (p, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,98 (dd, 6H).

Analyse berechnet für $C_{39}H_{37}N_3O_4$: C, 76,57; H, 6,10; N, 6,87.

Gefunden: C, 76,82; H, 6,24; N, 6,66.

Beispiel 19

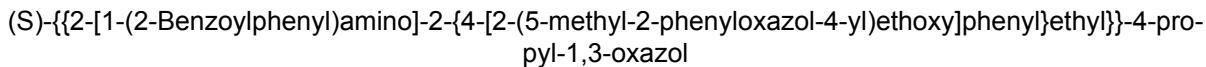


[0066] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]propionsäure und 2-Aminopentanol. TPAP-Oxidation und Cyclisierung lieferte das gewünschte Oxazol. Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 612 (MH^+).

400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,52–7,39 (m, 9H), 7,29 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (dd, 3H), 6,54 (t, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,42 (s, 3H),

0,90 (t, 3H).

Beispiel 20



[0067] Hergestellt aus der in Beispiel 1 angegebenen (2S)-[(2-Benzoylphenyl)amino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure und Serinmethylester. Oxidation durch das Verfahren von Swern [A.J. Mancuso; S.L. Huang; D. Swern, J. Org. Chem. (1978), Bd. 43, 2480–2482] und Cyclisierung lieferte das gewünschte Oxazol (50%). Niedrigauflösendes MS (ES^+) m/e 628 (MH^+).

400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,04 (d, 1H), 7,96 (dd, 2H), 7,60–7,27 (m, 13H), 7,11 (d, 2H), 6,81–6,75 (m, 4H), 6,57 (t, 1H), 5,03 (q, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 2,94 (t, 2H).

Bindungstest

[0068] Testverbindungen wurden zur Bindung an die humane PPAR-gamma-Rezeptor-Ligandenbindungsdomäne getestet wie beschrieben in J.S. Nichols, D.J. Parks, T.G. Consler und S.G. Blanchard, Anal. Biochem. (1998), Bd. 257, S. 112–119. Jedes der obigen Beispiele 1–20 hatte ein $pKi > 5$ in diesem Bindungstest.

[0069] Repräsentative Bindungstests für PPAR-alpha und PPAR-delta werden in Xu et al., Mol. Cell (1999), Bd. 3, S. 397–403 beschrieben.

Zellbasierter Reportertest

[0070] CV-1-Zellen wurden in DME High Glucose-Medium (Irvine Scientific), ergänzt mit 10% fötalem Rinderserum und 2 mM Glutamin, gehalten. Die Zellen wurden in D-MEM/F-12-Medium (Gibco), das mit 10% an Aktivkohle gestripptem fötalem Rinderserum ergänzt war, für 3 d vor dem Ernten aufgespalten. Die Zellen wurden in D-MEM/F-12-Medium (Gibco), das mit 10% an Aktivkohle gestripptem fötalem Rinderserum ergänzt war, geerntet und gezählt. Die Zellen wurden mit einer Dichte von 24 000 Zellen pro Vertiefung in Platten mit 96 Vertiefungen geimpft und über Nacht bei 5% CO_2 und 37°C inkubiert. Die Zellen wurden für 6 bis 20 Stunden auf der Basis des Lipofectaminprotokolls (Gibco) mit den folgenden Mengen von DNA pro Vertiefung transfiziert: 2 ng PSGS GAL4-humanes PPAR-gamma, 8 ng UAS-tk-SPAP, 25 ng beta-gal, 45 ng pBluescript. Siehe J.M. Lehmann et al., J. Biol. Chem. (1995), Bd. 270, S. 12953–12956 und P.J. Brown et al., Chem. Biol (1997), Bd. 4, S. 909–918. Die Zellen wurden über Nacht bei 5% CO_2 und 37°C inkubiert. Testverbindungen wurden auf 10 mM in DMSO solubilisiert. Die Testverbindungen wurden dann seriell von 1e-5 M bis 1e-10 M in D-MEM/F-12-Medium (Gibco) verdünnt, das mit 10% delipidiertem und an Aktivkohle gestripptem Kälberserum (Sigma), hitzeaktiviert bei 60°C für 30 Minuten, 2 mM Glutamin und Pen-Strep ergänzt war. Diese Medium, in dem die Testverbindungen verdünnt wurden, enthielt ebenfalls 100 nM Rosiglitazon. Diese Testverbindungsverdünnungen wurden mit 100 μ l/Vertiefung in die transfizierten Zellplatten gegeben, nachdem die Transfektionsmedien abgesaugt waren. DMSO-Kontrollen und Kontrollen mit 1 μ M Rosiglitazon wurden zu jeder Zellplatte gegeben. Die Zellen wurden über Nacht bei 5% CO_2 und 37°C inkubiert. Die Zellen wurden mit 25 μ l 0,5% Triton X-100 lysiert. Zwei Tochterplatten wurden aus jeder Mutterplatte hergestellt. Eine Tochter erhielt 200 μ l/Vertiefung SPAP-Substrat (Sigma 104), und die andere Tochter erhielt 200 μ l/Vertiefung beta-gal-Substrat (Sigma N-1127). Nach Entwicklung wurden die Zellplatten bei 405 nm ausgelesen. SPAP-Daten wurden auf beta-gal normalisiert, und die prozentuale maximale Inhibierung der Transaktivierung wurde relativ zur Positivkontrolle mit 1 μ m Rosiglitazon berechnet. Jedes der obigen Beispiele 1–20 besaß >50% Inhibierung der Transaktivierung durch 100 nm Rosiglitazon in diesem PPAR-gamma-zellbasierten Reportertest.

[0071] Der PPAR-alpha-zellbasierte Reportertest war wie für PPAR-gamma beschrieben, außer daß er GAL4-humanes PPAR-alpha anstelle von GAL4-humanes PPAR-gamma und 2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(4-fluorophenyl)ureido)ethoxy)-2-methylpropionsäure anstelle von Rosiglitazon einsetzte.

[0072] Der PPAR-delta-zellbasierte Reportertest war wie für PPAR-alpha beschrieben, außer daß er GAL4-humanes PPAR-delta anstelle von GAL4-humanes PPAR-alpha und eine 10-fach höhere Konzentration von 2-(4-(2-(1-Heptyl-3-(4-fluorophenyl)ureido)ethoxy)-2-methylpropionsäure als Agonist einsetzte.

Adipozytendifferenzierungstest

[0073] C3H10T1/2 Klon 8 murine Fibroblasten (American Type Culture Collection) unter Passage 22 wurden

in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (Life Technologies, Inc.), ergänzt mit 10% fötalem Kälberserum und 100 Einheiten/ml Penicillin G und 100 µg/ml Streptomycin, gehalten. Einen Tag nach Passage in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen ($12,5 \times 10^3$ Zellen/cm²) wurden die Zellen mit 150 nM Rosiglitazon plus 1 µM Insulin und 1 µM 9-cis-Retinolsäure (Sigma, St. Louis, Mo) behandelt. Träger oder Testverbindungen, die auf 10 mM in DMSO solubilisiert und dann seriell von 1e-5 M bis 1e-10 M in das Medium verdünnt worden waren, wurden hinzugegeben. Nach 7 Tagen wurden die Zellen in 0,01% Digitonin (Sigma, St. Louis, Mo) lysiert und die lipogene Aktivität durch Messung der Gesamttriglyceride unter Verwendung eines Glycerol-Triglycerid-Kits (GPO-Trinder) (337-B, Sigma, St. Louis, Mo) bestimmt. Die Mischung wurde bei 37°C für 2 h inkubiert und die Extinktion bei 550 nm ausgelesen. Die prozentuale maximale Inhibierung der Lipogenese wurde relativ zu den Träger-behandelten Zellen berechnet. Jedes der obigen Beispiele 1–20 besaß >50% Inhibierung der Lipogenese, induziert durch 150 nM Rosiglitazon, in diesem Adipozytendifferenzierungstest.

[0074] Diese Daten lassen vermuten, daß PPAR-gamma-Antagonisten dieser Erfindung keine Gewichtszunahme oder erhöhte Fettsucht verursachen werden.

Experimenteller Tierversuch

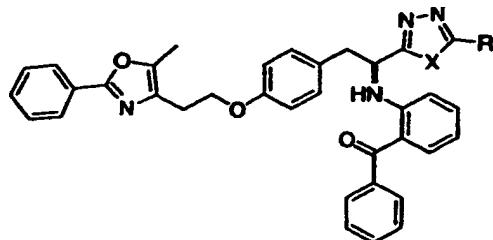
[0075] In Alter und Gewicht übereinstimmende männliche ZDF/GMI fa/fa-Ratten (Genetic Models) wurden bei 72° F und 50% relativer Feuchtigkeit mit einem 12 h Hell/Dunkelzyklus gehalten. Beginnend mit einem Alter von 8 Wochen wurden die Tiere zweimal täglich mit einer Magensonde mit 150 mg/kg von Beispiel 2 dosiert. Nach 2 Wochen wurden die Tiere mit Isofluoran anästhesiert, Blut wurde durch Herzpunktur abgenommen, und nicht-nüchterne Messungen von Glucose, Triglyceriden und nicht-veresterten freien Fettsäuren (NEFAs) wurden erhalten. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardfehler (SEM) aus Experimenten berechnet, die an 10 Tieren pro Behandlungsgruppe durchgeführt wurden. Zweiseitige Tests wurden durchgeführt, um P-Werte unter Verwendung von Excel auf einem Personal-Computer zu berechnen. Diese Forschungsstudie entsprach den Prinzipien der Versuchstierfürsorge (NIH-Veröffentlichung Nr. 86–23, überarbeitet 1985) und der Firmenpolitik für die Pflege und Verwendung von Tieren und verwandten Praxiskodizes.

	Kontrolle	Beispiel 1
Glucose (mg/dl)	313 ± 62	201 ± 13 (P<0,05)
Triglyceride (mg/dl)	1507 ± 143	734 ± 102 (P<0,005)
Freie Fettsäuren (mEq/l)	$1,48 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,06$ (P<0,005)

[0076] Diese Daten legen nahe, daß PPAR-gamma-Antagonisten dieser Erfindung nützlich zur Behandlung von Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom, pathologischer Glucosetoleranz, Syndrom X und Kreislauferkrankungen einschließlich Dyslipidämie sein können.

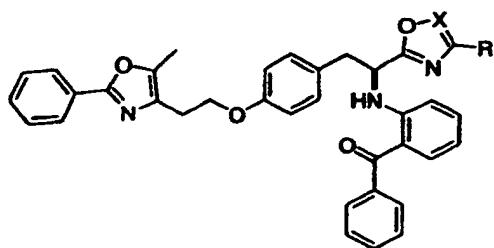
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder (II) oder pharmazeutisch akzeptable Salze oder Solvate davon,



(I)

worin in Formel (2) X O, S oder NH ist;
und R Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Phenyl oder -CH₂OCH₃ ist,



und worin in Formel (II) X C oder N ist;
und R Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, -CH₂OCH₃ oder -C₀2CH₃ ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung ein PPARgamma-Antagonist ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus:
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-propyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-ethyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-butyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-methyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-methoxy-methyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol,
(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol,
(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-3-propyl-1,2,4-oxadiazol,
(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol,
(S)-{{5-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-3-ethyl-1,2,4-oxadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-propyl-1,3,4-thiadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-methyl-1,3,4-thiadiazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-methyl-1,3,4-triazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-propyl-1,3,4-triazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-4-ethyl-1,3-oxazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-4-isopropyl-1,3-oxazol, (S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-4-propyl-1,3-oxazol,
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-4-methoxy-carbonyl-1,3-oxazol,
und pharmazeutisch akzeptablen Salzen und Solvaten davon besteht.

4. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus
(S)-{{2-[1-(2-Benzoylphenyl)amino]-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl}}-5-propyl-1,3,4-oxadiazol und pharmazeutisch akzeptablen Salzen und Solvaten davon besteht.

5. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung oder Behandlung einer PPAR-gamma-vermittelten Erkrankung oder eines PPAR-vermittelten Zustandes.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, worin die Erkrankung oder der Zustand aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Diabetes, Fettsucht, metabolischem Syndrom, pathologischer Glucosetoleranz, Syndrom X und Kreislauferkrankungen besteht.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, worin die Erkrankung oder der Zustand aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Diabetes und Kreislauferkrankungen besteht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen