(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 22 006 T2** 2008.04.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 448 523 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 006.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/13025**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 787 747.1**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/043985**
(86) PCT-Anmeldetag: **20.11.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **30.05.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.08.2004**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **22.08.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 209/12*** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 207/48 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

331986 P	**21.11.2001**	**US**
396906 P	**18.07.2002**	**US**

(73) Patentinhaber:
Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:
Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(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

(72) Erfinder:
BACH, Andrew Thomas, Summit NJ 07901, US; KAPA, Prasad Koteswara, Parsippany, NJ 07054, US; LEE, George Tien-San, Towaco, NJ 07082, US; LOESER, Eric M., Lake Hiawatha, NJ 07034, US; SABIO, Michael Lloyd, Randolph, NJ 07869, US; STANTON, James Lawrence, Lebanon, NJ 08833, US; VEDANANDA, Thalaththani Ralalage, Shrewsbury, MA 01545, US

(54) Bezeichnung: **HETEROZYKLISCHE VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNGEN**

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

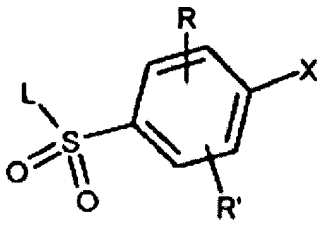
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf heterocyclische Verbindungen, solche Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Zuständen, die mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR) und den Familien der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) mit den drei Subtypen PPARα, PPARδ und PPARγ assoziiert sind.

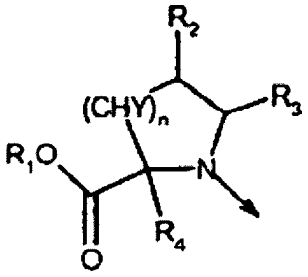
[0002] Im Stand der Technik entsprechend WO 92 003 423 A, WO 00 050 418 A, WO 00 035 442 A, WO 99 000 387 A, WO 99 032 466 A, EP 0 557 843 A und EP 0 769 498 A werden Verbindungen beschrieben, die in einer strukturellen Beziehung zur vorliegenden Formel (I) stehen, aber nicht unter die Definition dieser Formel fallen.

[0003] Das durch diese Erfindung zu lösende Problem ist die Bereitstellung weiterer Verbindungen, die sich zur Behandlung von Zuständen eignen, die mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR) und den Familien der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) mit den drei Subtypen PPARα, PPARδ und PPARγ assoziiert sind. In keinem der oben erwähnten Dokumente wird ein solches technisches Problem angesprochen. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel (I)

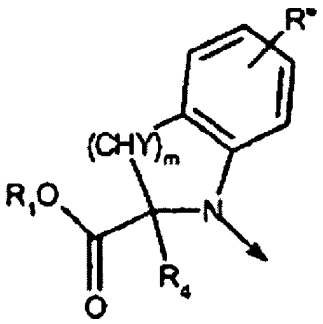


(I)

worin L für den folgenden Rest steht



worin
R_1 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht,
R_2 für Wasserstoff, Hydroxy, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkylthio, Arylthio oder Aralkylthio steht,
R_3 für Wasserstoff oder Aryl steht, oder
R_2 und R_3 kombiniert für Alkylen stehen, und zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden,
n für 0 oder eine Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht, oder
Y und R_2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern n für 1 steht,
R_4 für Wasserstoff steht, oder
R_4 und R_5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern n für 1 steht, und R_2 und R_3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, oder
worin L für den folgenden Rest steht



worin R_1 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht,
R'' für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Halogen steht,
m für eine Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht,
R_4 für Wasserstoff steht, oder
R_4 und Y zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern m für 1 steht,
R und R' unabhängig für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy, Aralkyl oder Heteroaralkyl stehen, oder
R und R' kombiniert für eine Methylendioxygruppe stehen, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die jeweils zueinander benachbart sind, oder
R und R' zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen optional substituierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring bilden, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die zueinander benachbart sind, oder
R-C und R'-C unabhängig durch Stickstoff ersetzt sein können,
X für $-Z-(CH_2)_p-Q-W$ steht, worin Z eine Bindung, O, S, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ oder $-C(O)NR_5-$ ist, worin
R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht,
p für eine Zahl von 1 bis 8 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für $-O(CH_2)_r-$ oder $-S(CH_2)_r-$ steht, worin r für 0 oder eine Zahl von 1 bis 8 steht, oder
Q für $-O(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}O-$, $S(CH_2)_{1-8}S-$, $-C(O)-$ oder $-C(O)NR_6-$ steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
Q für $-NR_6-$, $-NR_5C(O)-$, $-NR_5C(O)NH-$ oder $-NR_5C(O)O-$ steht, sofern p nicht 1 ist,
W für Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 12-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon,
worin sich
optional substituiertes Alkyl bezieht auf unsubstituierte oder substituierte geradkettige oder verzweigtkettige Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, die optional durch ein oder mehr Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl, Alkanoyl, Alkoxy, Alkyloxyalkoxy, Alkanoyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Thiol, Alkylthio, Alkylthiono, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Sulfonamido, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkoxy, Guanidin und Heterocyclyl,
Niederalkyl auf Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen bezieht,
Alkylen auf eine geradkettige Brücke mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bezieht, die durch Einzelbindungen verbunden ist und substituiert sein kann mit 1 bis 3 Niederalkylgruppen oder Alkoxygruppen,
Cycloalkyl auf optional substituierte monocyclische, bicyclische oder tricyclische Kohlenwasserstoffgruppen mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bezieht, die optional substituiert sein können durch ein oder mehr Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido und Heterocyclyl,
Aryl auf monocyclische oder bicyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppen mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringteil bezieht, wie Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenyl und Diphenyl, wobei jede dieser Gruppen optional substituiert sein kann durch ein bis vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Alkanoyloxy, optional substituiertem Amino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylthiono, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido und Heterocyclyl,
Heterocyclyl oder Heterocyclo auf eine optional substituierte vollständig gesättigte oder ungesättigte aromati-

sche oder nicht aromatische cyclische Gruppe bezieht, die für ein 4- bis 7-gliedriges monocyclisches, 7- bis 12-gliedriges bicyclisches oder 10- bis 15-gliedriges tricyclisches Ringsystem steht, das an wenigstens einem Heteroatom in wenigstens einem ein Kohlenstoffatom enthaltenden Ring optional substituiert ist mit 1, 2 oder 3 der folgenden Substituenten

(a) Alkyl,
(b) Hydroxy (oder geschütztes Hydroxy),
(c) Halogen,
(d) Oxo (nämlich = O),
(e) optional substituiertes Amino, Alkylamino oder Dialkylamino,
(f) Alkoxy,
(g) Cycloalkyl,
(h) Carboxy,
(i) Heterocyclooxy,
(j) Alkoxycarbonyl, wie unsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl,
(k) Mercapto,
(l) Nitro,
(m) Cyano,
(n) Sulfonamido, Sulfonamidoalkyl, Sulfonamidoaryl oder Sulfonamidodialkyl,
(o) Aryl,
(p) Alkylcarbonyloxy,
(q) Arylcarbonyloxy,
(r) Arylthio,
(s) Aryloxy,
(t) Alkylthio,
(u) Formyl,
(v) Carbamoyl,
(w) Aralkyl oder
(x) Aryl, das substituiert ist mit Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Halogen.

[0004] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels für eine Behandlung von Zuständen, die durch die Aktivität des PPAR Rezeptors bei Säugern mediiert werden. Zu solchen Zuständen gehören Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterämie, Atherosklerose, Hypertriglyceridämie, Herzversagen, Myokardinfarkt, Vaskularkrankheiten, Kardiovaskularkrankheiten, Hypertension, Obesität, Inflammation, Arthritis, Krebs, Alzheimer-Krankheit, Hautstörungen, Respirationskrankheiten, ophthalmische Störungen, IBD (irritable Darmkrankheit), ulzerative Colitis und Crohn-Krankheit. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Anwendung bei Säugern als hypoglykämische Mittel für die Behandlung und Prävention von Zuständen, bei denen eine verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie und Insulinresistenz impliziert sind, wie Diabetes Typ 1, Diabetes Typ 2 und Syndrom X. Bevorzugt als die erfindungsgemäßen Verbindungen sind duale Agonisten von PPARα und PPARγ Rezeptoren.

[0005] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf heterocyclische Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels für eine Behandlung von Zuständen, die durch Vertreter aus den Familien RXR und PPAR mediiert werden, unter Einschluss einer Aktivierung der PPARs, unter Verwendung solcher Verbindungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch in Kombination mit Liganden für andere Nuklearrezeptoren, die mit den RXR Rezeptoren bekanntlich heterodimere Komplexe bilden.

[0006] Weiter bezieht sich die vorliegende Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen heterocyclischen Verbindungen enthalten, für die Behandlung der oben erwähnten Zustände.

[0007] Im Folgenden sind Definitionen verschiedener Ausdrücke angegeben, die zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden. Diese Definitionen beziehen sich auf die Ausdrücke, wie sie durch die gesamte Beschreibung und die gesamten Ansprüche verwendet werden, sofern diese nicht anderweitig in speziellen Fällen begrenzt sind entweder einzeln oder als Teil einer größeren Gruppe. Ist beispielsweise ein Befestigungspunkt einer bestimmten Gruppe auf ein spezielles Atom innerhalb dieser Gruppe beschränkt, dann ist dieser Befestigungspunkt am speziellen Atom durch einen Pfeil gekennzeichnet.

[0008] Der Ausdruck optional substituiertes Alkyl bezieht sich auf unsubstituierte oder substituierte geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Zu Beispielen für unsubstituierte Alkylgruppen gehören unter anderem Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, 4,4-Dimethylpentyl, Octyl und dergleichen. Zu substituierten Alkylgruppen gehören unter anderem Alkylgruppen, die durch ein oder mehr der folgenden Gruppen substituiert sind: Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl, Alkanoyl, Alkoxy, Alkyloxyalkoxy, Alkanoyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Thiol, Alkylthio, Alkylthiono, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Sulfonamido, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkoxy, Guanidino und Heterocyclyl unter Einschluss von Indolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Pyrrolidyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Piperidyl, Morpholinyl und dergleichen.

[0009] Der Ausdruck Niederalkyl bezieht sich auf die oben beschriebenen Alkylgruppen mit 1 bis 7 und vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0010] Der Ausdruck Halogen oder Halo bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0011] Der Ausdruck Alkenyl bezieht sich auf irgendeine der obigen Alkylgruppen mit wenigstens zwei Kohlenstoffatomen und ferner einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung am Befestigungspunkt. Gruppen mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen sind bevorzugt.

[0012] Der Ausdruck Alkinyl bezieht sich auf irgendwelche der obigen Alkylgruppen mit wenigstens zwei Kohlenstoffatomen und ferner einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung am Befestigungspunkt. Gruppen mit zwei bis vier Kohlenstoffatomen sind bevorzugt.

[0013] Der Ausdruck Alkylen bezieht sich auf eine geradkettige Brücke mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch Einzelbindungen miteinander verbunden sind, wie $-(CH_2)_x-$, worin x für 1 bis 6 steht, und die mit 1 bis 3 Niederalkylgruppen oder Niederalkoxygruppen substituiert sein können.

[0014] Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf optional substituierte monocyclische, bicyclische oder tricyclische Kohlenwasserstoffgruppen mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen, wovon jede optional durch ein oder zwei Substituenten substituiert sein kann, wie Alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido, Heterocyclyl und dergleichen.

[0015] Zu Beispielen für monocyclische Kohlenwasserstoffgruppen gehören unter anderem Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl und Cyclohexenyl und dergleichen.

[0016] Zu Beispielen für bicyclische Kohlenwasserstoffgruppen gehören Bornyl, Indyl, Hexahydroindyl, Tetrahydronaphthyl, Decahydronaphthyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, Bicyclo[2.2.2]octyl und dergleichen.

[0017] Zu Beispielen für tricyclische Kohlenwasserstoffgruppen gehören Adamantyl und dergleichen.

[0018] Der Ausdruck Alkoxy bezieht sich auf Alkyl-O-.

[0019] Der Ausdruck Acyl bezieht sich auf Alkanoyl, Aroyl, Heteroaroyl, Arylalkanoyl oder Heteroarylalkanoyl.

[0020] Der Ausdruck Alkanoyl bezieht sich auf Alkyl-C(O)-.

[0021] Der Ausdruck Alkanoyloxy bezieht sich auf Alkyl-C(O)-O-.

[0022] Die Ausdrücke Alkylamino und Dialkylamino beziehen sich auf Alkyl-NH- bzw. $(Alkyl)_2N-$.

[0023] Der Ausdruck Alkanoylamino bezieht sich auf Alkyl-C(O)-NH-.

[0024] Der Ausdruck Alkylthio bezieht sich auf Alkyl-S-.

[0025] Der Ausdruck Alkylaminothiocarbonyl bezieht sich auf Alkyl-NHC(S)-.

[0026] Der Ausdruck Trialkylsilyl bezieht sich auf $(Alkyl)_3Si-$.

[0027] Der Ausdruck Trialkylsilyloxy bezieht sich auf $(Alkyl)_3SiO$-.

[0028] Der Ausdruck Alkylthiono bezieht sich auf Alkyl-S(O)-.

[0029] Der Ausdruck Alkylsulfonyl bezieht sich auf Alkyl-$S(O)_2$-.

[0030] Der Ausdruck Alkoxycarbonyl bezieht sich auf Alkyl-O-C(O)-.

[0031] Der Ausdruck Alkoxycarbonyloxy bezieht sich auf Alkyl-O-C(O)O-.

[0032] Der Ausdruck Carbamoyl bezieht sich auf Alkyl-NHC(O)-, $(Alkyl)_2NC(O)$-, Aryl-NHC(O)-, Alkyl(aryl)-NC(O)-, Heteroaryl-NHC(O)-, Alkyl(heteroaryl)-NC(O)-, Aralkyl-NHC(O)- und Alkyl(aralkyl)-NC(O)-.

[0033] Der Ausdruck Aryl bezieht sich auf monocyclische oder bicyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppen mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringteil, wie Phenyl-, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Biphenyl- und Diphenyl-, wobei jede dieser Gruppen optional substituiert sein kann durch 1 bis 4 Substituenten, wie Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Alkanoyloxy, optional substituiertem Amino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylthiono, Alysulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido, Heterocyclyl und dergleichen.

[0034] Der Ausdruck monocyclisches Aryl bezieht sich auf optional substituiertes Phenyl gemäß obiger Beschreibung unter Aryl.

[0035] Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Arylgruppen, die direkt über eine Alkylgruppe gebunden sind, wie Benzyl.

[0036] Der Ausdruck Aralkylthio bezieht sich auf Aralkyl-S-.

[0037] Der Ausdruck Aralkoxy bezieht sich auf eine Arylgruppe, die direkt über eine Alkoxygruppe gebunden ist.

[0038] Der Ausdruck Arylsulfonyl bezieht sich auf Aryl-$S(O)_2$-.

[0039] Der Ausdruck Arylthio bezieht sich auf Aryl-S-.

[0040] Der Ausdruck Aroyl bezieht sich auf Aryl-C(O)-.

[0041] Der Ausdruck Aroylamino bezieht sich auf Aryl-C(O)-NH-.

[0042] Der Ausdruck Aryloxycarbonyl bezieht sich auf Aryl-O-C(O)-.

[0043] Der Ausdruck Heterocyclyl oder Heterocyclo bezieht sich auf eine optional substituierte, vollständig gesättigte oder ungesättigte, aromatische oder nicht aromatische cyclische Gruppe, die beispielsweise ein 4- bis 7-gliedriges monocyclisches, 7- bis 12-gliedriges bicyclisches oder 10- bis 15-gliedriges tricyclisches Ringsystem ist, das wenigstens ein Heteroatom in dem wenigstens ein Kohlenstoffatom enthaltenden Ring aufweist. Jeder Ring der heterocyclischen Gruppe, die ein Heteroatom enthält, kann über ein, zwei oder drei Heteroatome verfügen, die ausgewählt sind aus Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen und Schwefelatomen, wobei die Stickstoffheteroatome und die Schwefelheteroatome optional auch oxidiert sein können. Die heterocyclische Gruppe kann an ein Heteroatom oder an ein Kohlenstoffatom gebunden sein.

[0044] Zu Beispielen für monocyclische heterocyclische Gruppen gehören Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl. Oxetanyl, Pyrazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Isoxazolinyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Thiazolidinyl, Isothiazolyl, Isothiazolidinyl, Furyl, Tetrahydrofuryl, Thienyl, Oxadiazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxopiperazinyl, 2-Oxopiperidinyl, 2-Oxopyrrolodinyl, 2-Oxoazepinyl, Azepinyl, 4-Piperidonyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiamorpholinyl, Thiamorpholinylsulfoxid, Thiamorpholinylsulfon, 1,3-Dioxolan und Tetrahydro-1,1-dioxothienyl und dergleichen.

[0045] Zu Beispielen für bicyclische heterocyclische Gruppen gehören Indolyl, Dihydroindolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolyl, Benzothienyl, Benzothiazinyl, Chinuclidinyl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Decahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, Decahydroisochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzopyra-

nyl, Indolizinyl, Benzofuryl, Chromonyl, Coumarinyl, Benzopyranyl, Cinnolinyl, Chinoxalinyl, Indazolyl, Pyrrolopyridyl, Furopyridinyl, wie Furo[2,3-c]pyridinyl, Furo[3,2-b]pyridinyl oder Furo[2,3-b]pyridinyl, Dihydroisoindolyl, Dihydrochinazolinyl, wie 3,4-Dihydro-4-oxochinazolinyl und Phthalazin und dergleichen.

[0046] Zu Beispielen für tricyclische heterocyclische Gruppen gehören Carbazolyl, Dibenzoazepinyl, Dithienoazepinyl, Benzindolyl. Phenanthrolinyl, Acridinyl, Phenanthridinyl, Phenoxazinyl, Phenothiazinyl, Xanthenyl, Carbonlinyl und dergleichen.

[0047] Der Ausdruck Heterocyclyl beinhaltet substituierte heterocyclische Gruppen. Substituierte heterocyclische Gruppen beziehen sich auf heterocyclische Gruppen, die mit 1, 2 oder 3 der folgenden Substituenten substituiert sind:

(a) Alkyl,
(b) Hydroxy (oder geschütztes Hydroxy),
(c) Halogen,
(d) Oxo (nämlich = O),
(e) optional substituiertes Amino, Alkylamino oder Dialkylamino,
(f) Alkoxy,
(g) Cycloalkyl,
(h) Carboxy,
(i) Heterocyclooxy,
(j) Alkoxycarbonyl, wie unsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl,
(k) Mercapto,
(l) Nitro,
(m) Cyano,
(n) Sulfonamido, Sulfonamidoalkyl, Sulfonamidoaryl oder Sulfonamidodialkyl,
(o) Aryl,
(p) Alkylcarbonyloxy,
(q) Arylcarbonyloxy,
(r) Arylthio,
(s) Aryloxy,
(t) Alkylthio,
(u) Formyl,
(v) Carbamoyl,
(w) Aralkyl oder
(x) Aryl, das substituiert ist mit Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Halogen.

[0048] Der Ausdruck Heterocyclooxy bezieht sich auf eine Heterocyclylgruppe, die über eine Sauerstoffbrücke gebunden ist.

[0049] Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf ein aromatisches Heterocyclyl, beispielsweise ein monocyclisches oder bicyclisches Aryl, wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl und dergleichen, die optional substituiert sind durch beispielsweise Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen.

[0050] Der Ausdruck Heteroarylsulfonyl bezieht sich auf Heteroaryl-$S(O)_2$-.

[0051] Der Ausdruck Heteraroyl bezieht sich auf Heteroaryl-C(O)-.

[0052] Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Heteroarylgruppe, die über eine Alkylgruppe gebunden ist.

[0053] Zur Erfindung gehören auch Prodrugderivate, beispielsweise irgendwelche pharmazeutisch akzeptable Prodrugesterderivate der erfindungsgemäßen Carbonsäuren, die durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die freien Carbonsäuren umgewandelt werden können.

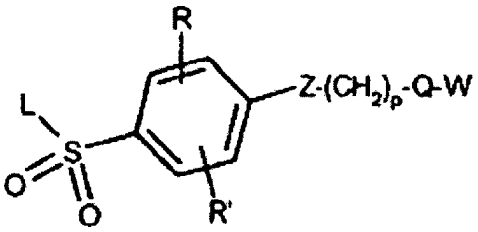
[0054] Beispiele für solche Carbonsäureester sind vorzugsweise Niederalkylester, Cycloalkylester, Niederalkenylester, Benzylester, monosubstituierte Niederalkylester oder disubstituierte Niederalkylester, wie die ω-(Amino-, Mono- oder Diniederalkylamino-, Carboxy-, Niederalkoxycarbonyl)-niederalkylester, die α-(Nie-

deralkanoyloxy-, Niederalkoxycarbonyl- oder Diniederalkylaminocarbonyl)-niederalkylester, wie der Pivaloyloxymethylester und dergleichen, wie sie herkömmlich verwendet werden.

[0055] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von der Art ihrer Substituenten auch über ein oder mehr asymmetrische Zentren verfügen. Die dabei erhaltenen Diastereoisomeren, optischen Isomeren, nämlich Enantiomeren, und geometrischen Isomeren gehören ebenfalls zur vorliegenden Erfindung.

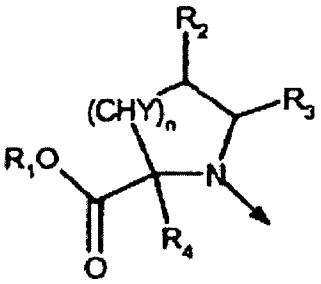
[0056] Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin
X für -Z-$(CH_2)_p$-Q-W steht, worin Z eine Bindung, O, S, -C(O)- oder -C(O)NR_5- ist, worin
R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht,
p für eine Zahl von 1 bis 8 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für -O$(CH_2)_r$- oder -S$(CH_2)_r$- steht, worin r für 0 oder eine Zahl von 1 bis 8 steht, oder
Q für -O$(CH_2)_{1-8}$O-, -S$(CH_2)_{1-8}$O-, S$(CH_2)_{1-8}$S-, -C(O)- oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, sofern p nicht 1 ist,
W für Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 12-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0057] Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IA)

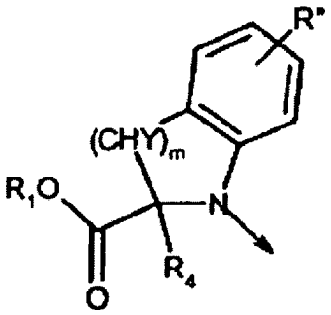


(IA)

worin L für den folgenden Rest steht

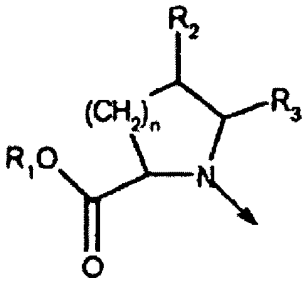


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R_2 und R_3 Wasserstoff sind, oder
R_2 und R_3 kombiniert für Alkylen stehen und zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Ring bilden,
n für 0 oder eine Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht,
R_4 für Wasserstoff steht oder
L für einen Rest der folgenden Formel steht

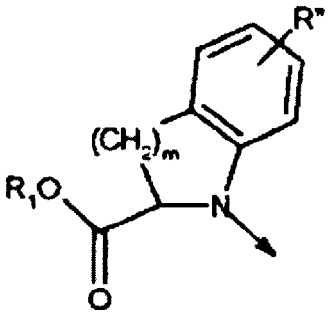


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R'' für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Halogen steht, m eine Zahl von 1 oder 2 ist,
Y für Wasserstoff steht,
R_4 für Wasserstoff steht,
R und R' unabhängig für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy stehen, oder
R und R' kombiniert zusammen eine Methylendioxygruppe bilden, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die zueinander benachbart sind,
Z für eine Bindung, O, S oder -C(O)NR_5- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht,
p für eine Zahl von 1 bis 5 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für -O$(CH_2)_r$- oder -S$(CH_2)_r$- steht, worin r für 0 steht, oder
Q für -C(O)- oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, mit der Maßgabe, dass p nicht 1 ist,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0058] Weiter bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (IA), worin L für einen Rest der folgenden Formel steht

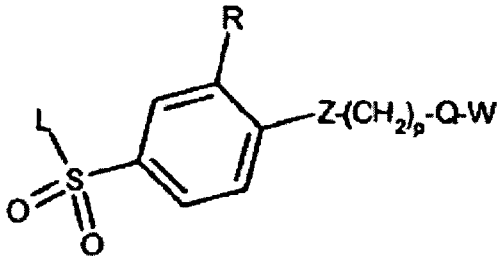


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen,
n für 0 oder eine Zahl von 1 oder 2 steht, oder worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht,



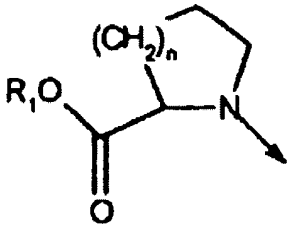
worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R'' für Wasserstoff steht,
m für eine Zahl von 1 oder 2 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
R' für Wasserstoff steht,
Z für eine Bindung, 0 oder S steht,
p für eine Zahl von 1 bis 5 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O, S oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht, mit der Maßgabe, dass p nicht für 1 steht,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0059] Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (IB)

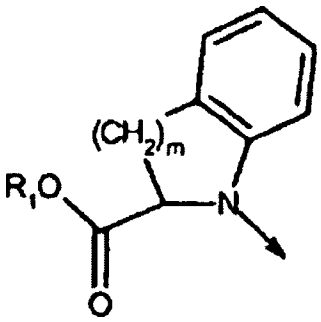


(IB)

worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht

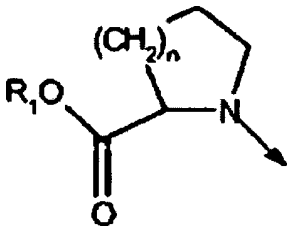


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
n für 0 oder 1 steht, oder
L für einen Rest der folgenden Formel steht



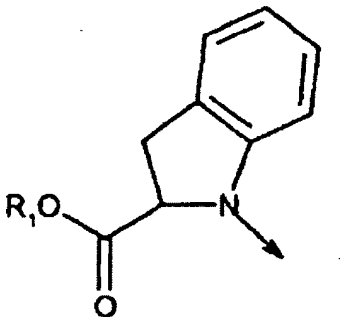
worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
m für 1 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p eine Zahl von 1 bis 5 ist,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O, S oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht, mit der Maßgabe, dass p nicht für 1 steht,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0060] Weiter bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (IB), worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht



worin
R_1 für Wasserstoff steht und
n für 0 oder 1 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine Zahl von 1 bis 4 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0061] Weiter bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel (IB),



worin
R_1 für Wasserstoff steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine Zahl von 1 bis 4 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0062] Ferner sind auch die Verbindungen der Formel (IB) bevorzugt, worin das Asymmetriezentrum im Rest L die (R)-Konfiguration hat, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon.

[0063] Weiter sind auch die Verbindungen der Formel (IB) bevorzugt, die als die Gruppe A bezeichnet werden, worin R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für 2 steht,
Q für -NR_6- steht, worin R_6 für Niederalkyl steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0064] Bevorzugt sind die Verbindungen der Gruppe A, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0065] Weiter sind auch die Verbindungen der Formel (IB) bevorzugt, die als die Gruppe B bezeichnet werden, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung steht,
p für 2 steht,
Q für -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für optional substituiertes Alkyl steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

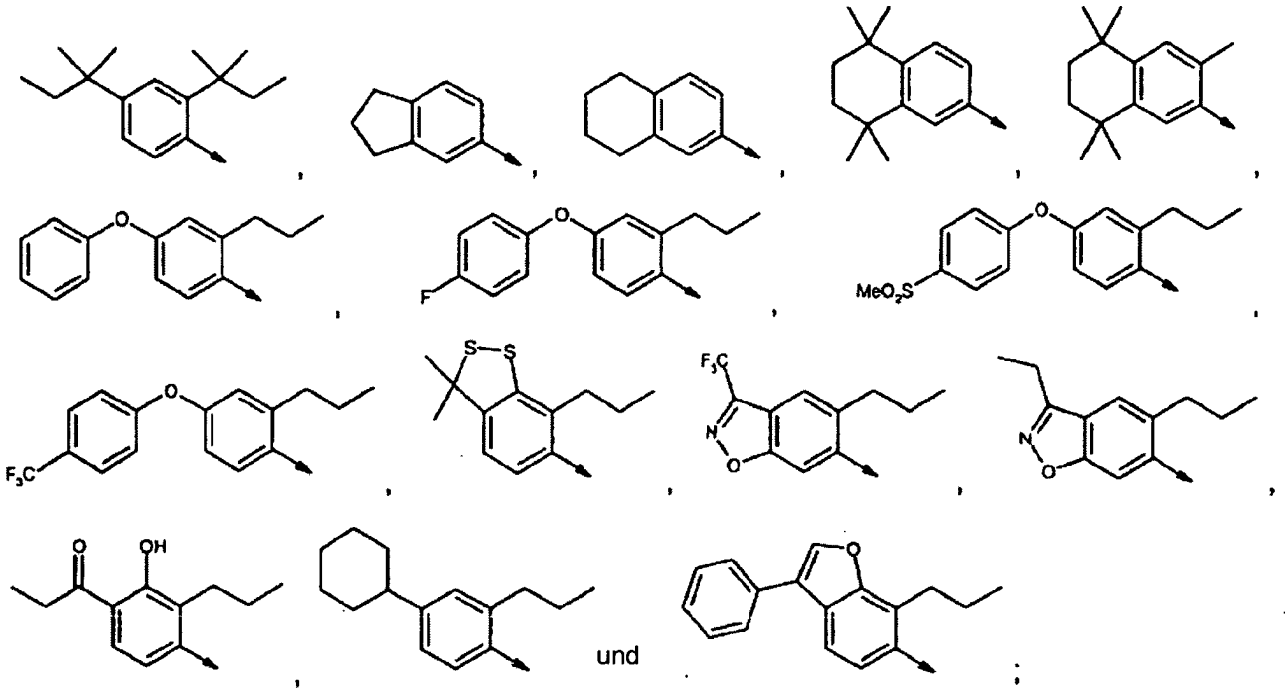
[0066] Bevorzugt sind die Verbindungen der Gruppe B, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0067] Weiter sind auch die Verbindungen der Formel (IB) bevorzugt, die als die Gruppe C bezeichnet werden, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,

R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine Zahl von 2 oder 3 steht,
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0068] Bevorzugt sind die Verbindungen der Gruppe C, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0069] Eine weiter bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Gruppe C sind die Verbindungen, worin
W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

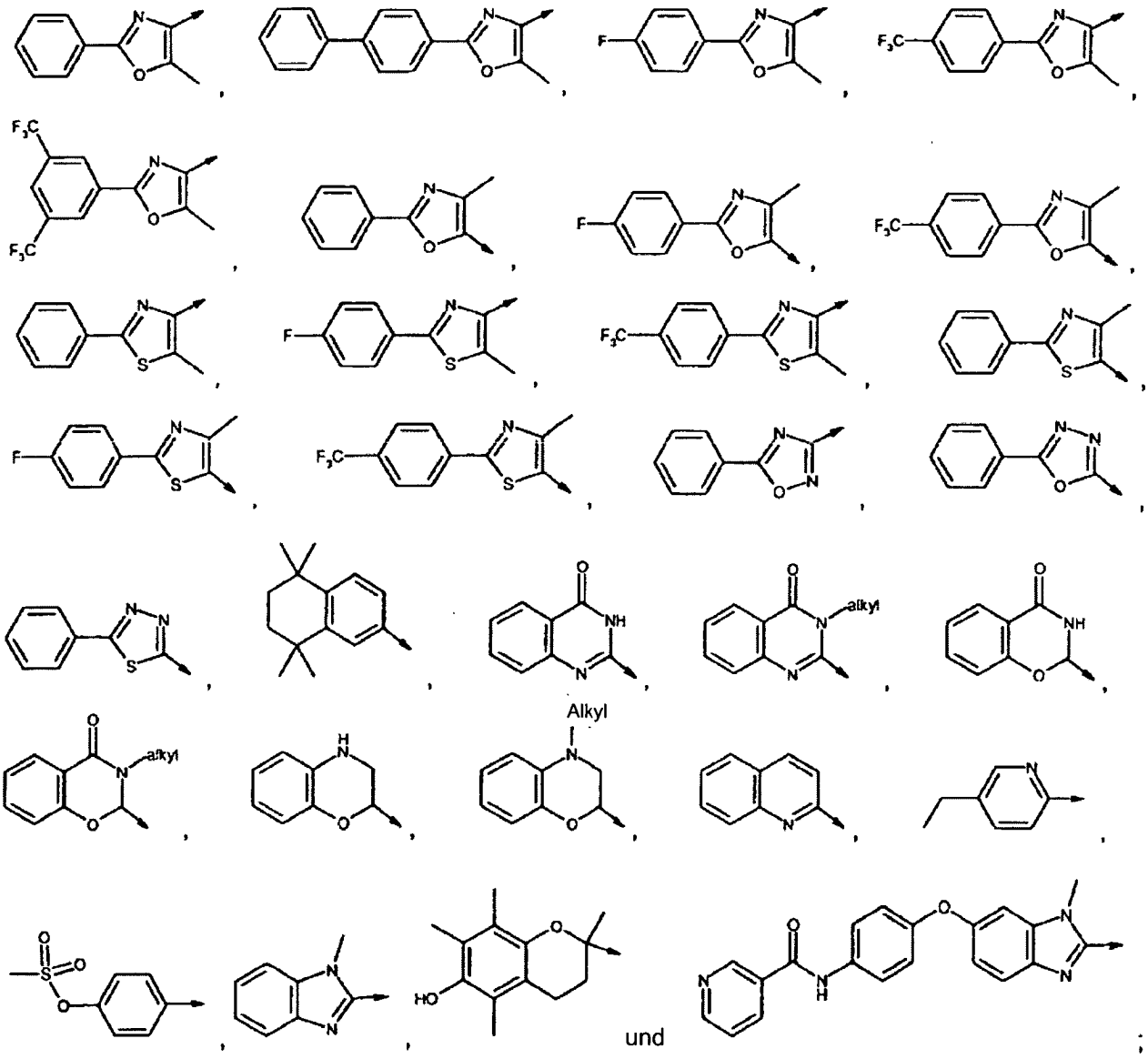


oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0070] Weiter bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel (IB), welche als die Gruppe D bezeichnet werden, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_8-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für eine Zahl von 1 oder 2 steht,
Q für eine Bindung steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

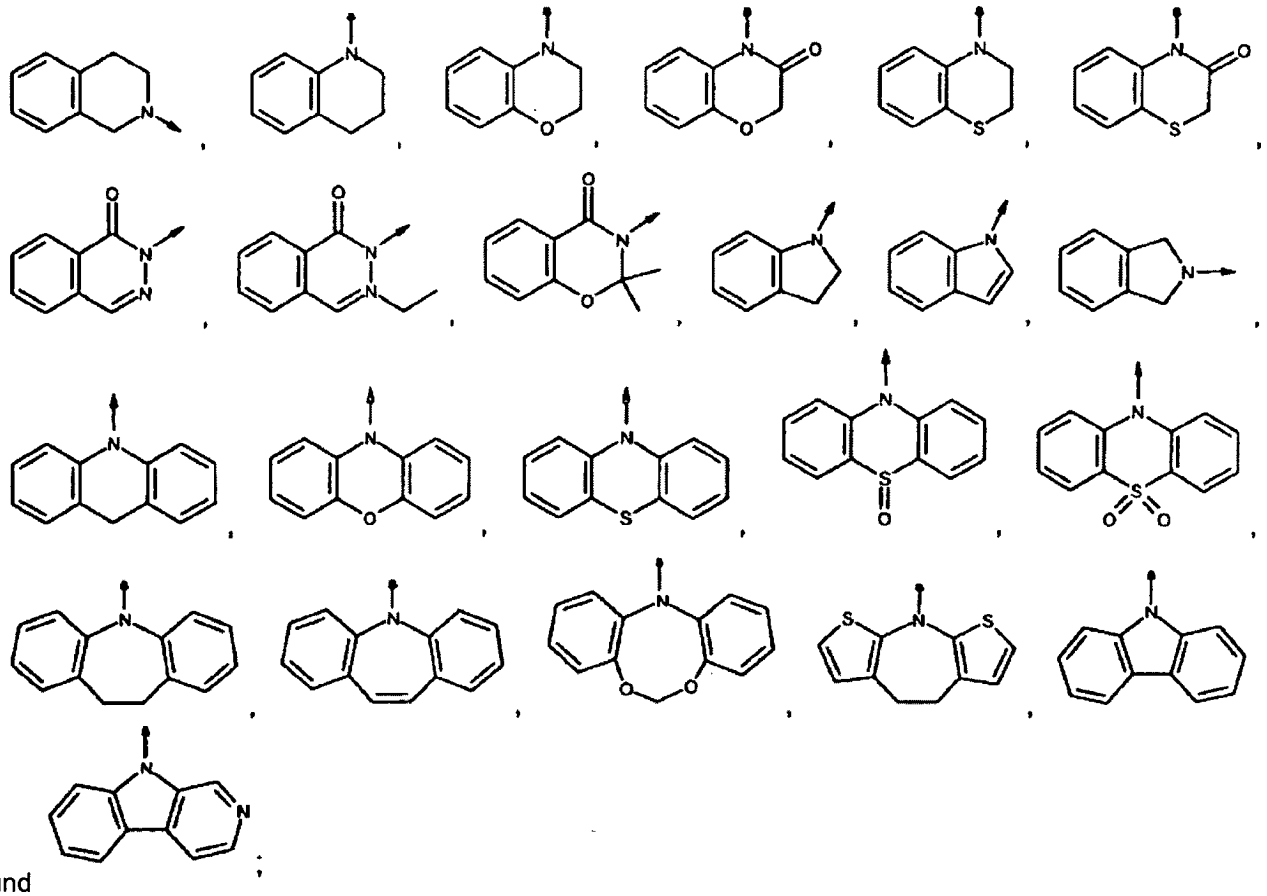
[0071] Bevorzugt sind Verbindungen der Gruppe D, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0072] Eine weiter bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Gruppe D sind die Verbindungen, worin



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0073] Eine weitere noch bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Gruppe D sind auch die Verbindungen, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_5-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für 2 steht,
Q für eine Bindung steht,
W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus



und

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

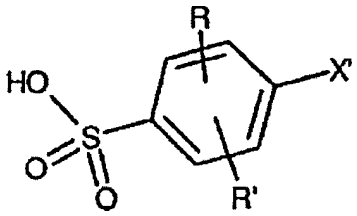
[0074] Besondere Ausführungsformen der Erfindung sind die folgenden Verbindungen:
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-butoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-butoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-(4-{3-[2-Propyl-4-(4-trifluormethylphenoxy)-phenoxy]-propoxy}-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)1-(4-{2-[2-Propyl-4-(4-trifluormethylphenoxy)-phenoxy]-ethoxy}-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Chlor-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-3-propylbenzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Methoxy-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Chlor-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-3-propylbenzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Chlor-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-(4-[2-(5-Methyl-2-(4-trifluormethylpenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-butoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Chlor-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Methoxy-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Chlor-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-3-propylbenzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure und
(R)-1-{3-Chlor-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

[0075] Pharmazeutisch akzeptable Salze irgendwelcher saurer erfindungsgemäßer Verbindungen sind Salze, die mit Basen gebildet werden, nämlich kationische Salze, wie Alkalimetallsalze und Erdalkalimetallsalze, wie Salze von Natrium, Lithium, Kalium, Calcium, Magnesium und auch Ammoniumsalze, wie Salze von Ammonium, Trimethylammonium, Diethylammonium und Tris-(hydroxymethyl)-methylammoniumsalze.

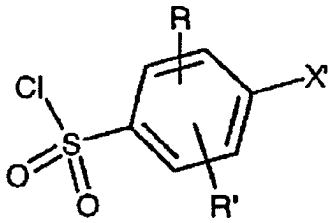
[0076] Ähnlich sind auch Säureadditionssalze möglich, beispielsweise von Mineralsäuren, organischen Carbonsäuren und organischen Sulfonsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Methansulfonsäure und Maleinsäure, sofern eine basische Gruppe, wie Pyridyl, einen Teil der Struktur bildet.

[0077] Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden aus Sulfonsäureanaloga der Formel (II)



(II)

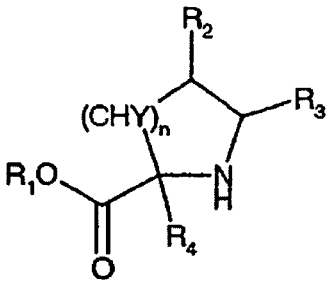
worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben, X' für X gemäß obiger Definition steht oder X' für eine Gruppe steht, die zu X umgewandelt werden kann. Verbindungen der Formel (II) können zuerst mit einem Chlorierungsmittel behandelt werden, wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, wodurch Sulfonylchloride der Formel (III) gebildet werden



(III)

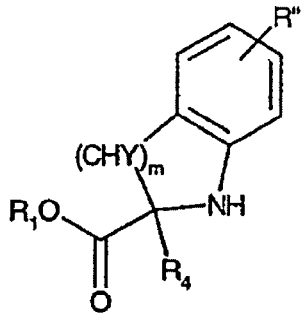
worin R, R' und X' die oben definierten Bedeutungen haben, und zwar unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen oder Anwendung von im Stand der Technik bekannten Bedingungen.

[0078] Sulfonylchloride der Formel (III), worin R, R' und X' die oben definierten Bedeutungen haben, können hergestellt werden durch Umsetzung mit Aminen der Formeln (IV) oder (V)



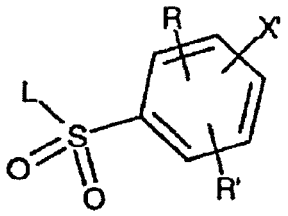
(IV)

oder



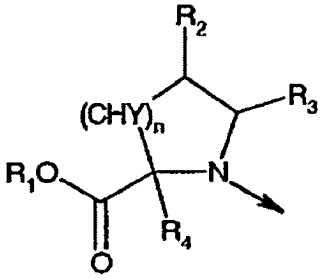
(V)

worin R_1, R_2, R_3, R_4, n, Y, R'' und m die oben definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, unter Erhalt von Verbindungen der Formel (I')

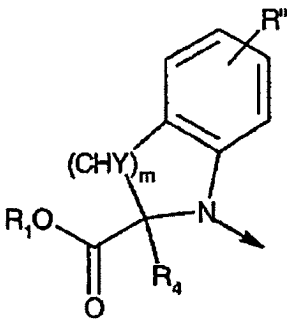


(I')

worin R, R' und X' die oben definierten Bedeutungen haben und L für einen der folgenden Reste steht



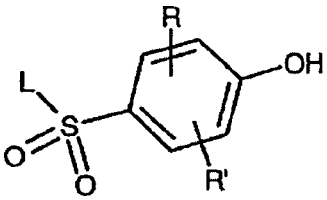
oder



worin R_1, R_2, R_3, R_4, n, Y, R'' und m die oben definierten Bedeutungen haben. Amine der Formeln IV und V

können unter Anwendung von Verfahren hergestellt werden, wie sie hierin beschrieben worden sind, oder von Modifikationen hiervon oder von im Stand der Technik bekannten Verfahren.

[0079] Verbindungen der Formel (I'), worin X' für X gemäß obiger Definition steht, können hergestellt werden aus Verbindungen der Formel (I'), worin X' eine Gruppe ist, die zu X umgewandelt werden kann, unter Anwendung von Verfahren, wie sie hierin beschrieben worden sind oder von Modifikationen hiervon oder von im Stand der Technik bekannten Verfahren. Hierzu können beispielsweise Verbindungen der Formel I', worin X' für Benzyloxy steht, zuerst zu Verbindungen der folgenden Formel (VI) umgewandelt werden,



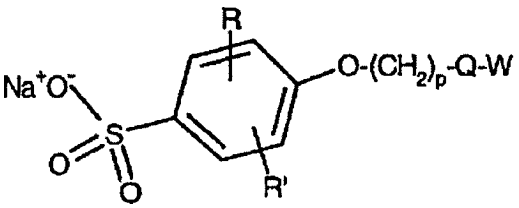
(VI)

worin R, R' und L die oben definierten Bedeutungen haben, beispielsweise durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Kohle, in einem polaren organischen Lösemittel, wie Ethylacetat oder Ethanol. Die dabei erhaltenen Phenole der Formel (VI) können dann mit einem Alkylierungsmittel der folgenden Formel (VII) behandelt werden

$Lg\text{-}(CH_2)_p\text{-}Q\text{-}W$ (VII)

worin p, Q und W die oben definierten Bedeutungen haben und Lg für eine Abgangsgruppe steht, wie Bromid, Chlorid oder Trifluormethansulfonat, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, wie N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, unter Bildung von Verbindungen der Formel (I'), worin X' für $-O\text{-}(CH_2)_p\text{-}Q\text{-}W$ steht und p, Q und W die oben definierten Bedeutungen haben.

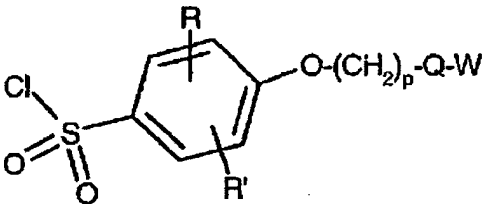
[0080] Alternativ können Verbindungen der Formel (I'), worin X' für $-O\text{-}(CH_2)_p\text{-}Q\text{-}W$ steht und p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben, auch aus Sulfonsäureanaloga der Formel (II) hergestellt werden, worin X' für Hydroxy steht und R sowie R' die hierin definierten Bedeutungen haben, durch Umwandlung einer Verbindung der Formel (II) in ihr Dialkalimetallsalz, beispielsweise ein Dinatriumsalz, unter Verwendung einer wässrigen Base, beispielsweise von wässrigem Natriumhydroxid, in einem polaren Lösemittel, wie 1,4-Dioxan, und durch anschließende Behandlung mit einem Alkylierungsmittel der Formel (VII), worin p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben und Lg für eine Abgangsgruppe steht, wie Bromid, Chlorid oder Trifluormethansulfonat, unter Bildung von Verbindungen der folgenden Formel (VIII)



(VIII)

worin R, R', p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben.

[0081] Verbindungen der Formel (VIII), worin R, R', p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben, können hergestellt werden durch Behandlung mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, unter Bildung von Sulfonylchloriden der Formel (IX)

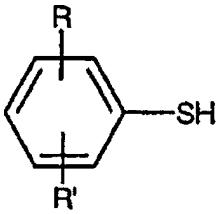


(IX)

worin R, R', p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben. Die Sulfonylchloride der Formel (IX) können mit Aminen der Formeln IV oder V oder mit Säureadditionssalzen hiervon umgesetzt werden, worin R_1 für Wasserstoff steht und R_2, R_3, n, Y, R'' und m die hierin definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base, wie von wässrigem Natriumhydroxid, in einem polaren Lösemittel, wie 1,4-Dioxan, unter Bildung von Verbin-

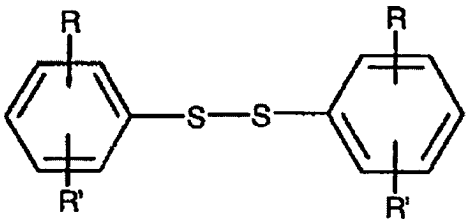
dungen der Formel (I'), worin X' für -O-$(CH_2)_p$-Q-W steht und p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben.

[0082] Ähnlich können Verbindungen der Formel (I'), worin R, R' und L die hierin definierten Bedeutungen haben, und X' für ein Thiol steht, zu Verbindungen der Formel (I') umgewandelt werden, worin X' für -S-$(CH_2)_p$-Q-W steht. Hierzu können beispielsweise Thiole der Formel (X)



(X)

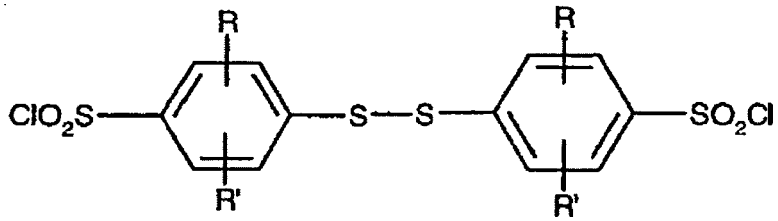
worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben, durch eine Dimerisation nach in der Technik bekannten Verfahren zu Disulfiden der Formel (XI) ungewandelt werden



(XI)

worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben.

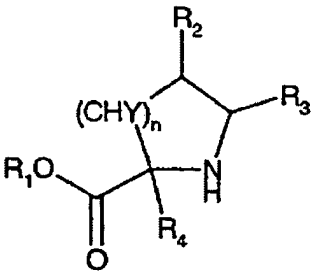
[0083] Verbindungen der Formel (XI), worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben, können zu Bissulfonylchloridanaloga der Formel (XII) umgewandelt werden



(XII)

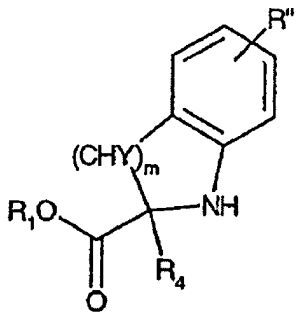
worin R und R' wie hierin definiert sind, durch Behandlung mit Chlorsulfonsäure in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, und durch anschließende basische Hydrolyse unter Verwendung von beispielsweise wässrigem Natriumhydroxid. Die erhaltenen Bisnatriumsalze können dann mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, behandelt werden, wodurch sich Sulfonylchloride der Formel (XII) ergeben.

[0084] Die Sulfonylchloride der Formel (XII), worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben, können mit Aminen der Formeln (IV) oder (V)



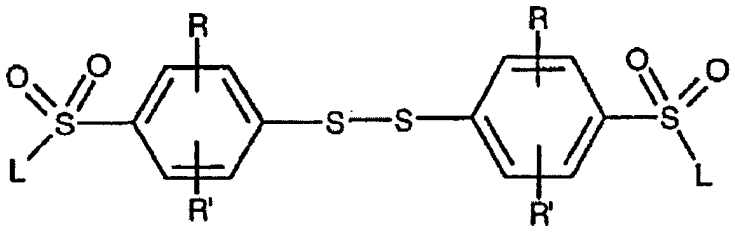
(IV)

oder



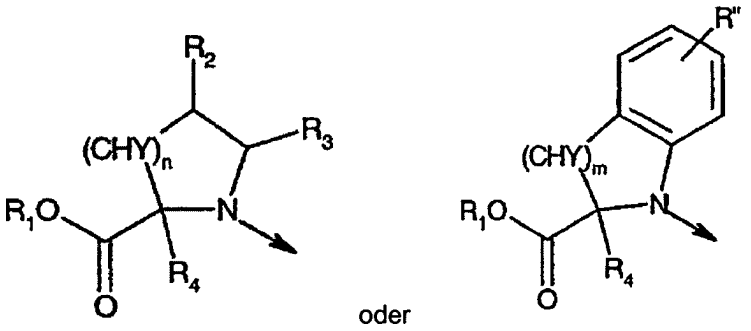
(V)

worin R_1, R_2, R_3, R_4, n, Y, R'' und m die hierin definierten Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran zu Disulfiden der Formel (XIII) umgesetzt werden



(XIII)

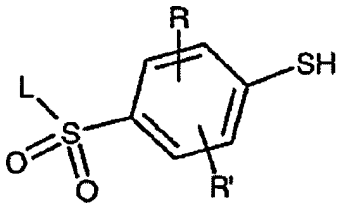
worin R und R' die hierin definierten Bedeutungen haben und L für die folgenden Reste steht



oder

worin R_1, R_2, R_3, R_4, n, Y, R'' und m die oben definierten Bedeutungen haben.

[0085] Disulfide der Formel (XIII), worin R, R' und L die hierin definierten Bedeutungen haben, können zu Thiolen der Formel (XIV) reduziert werden



(XIV)

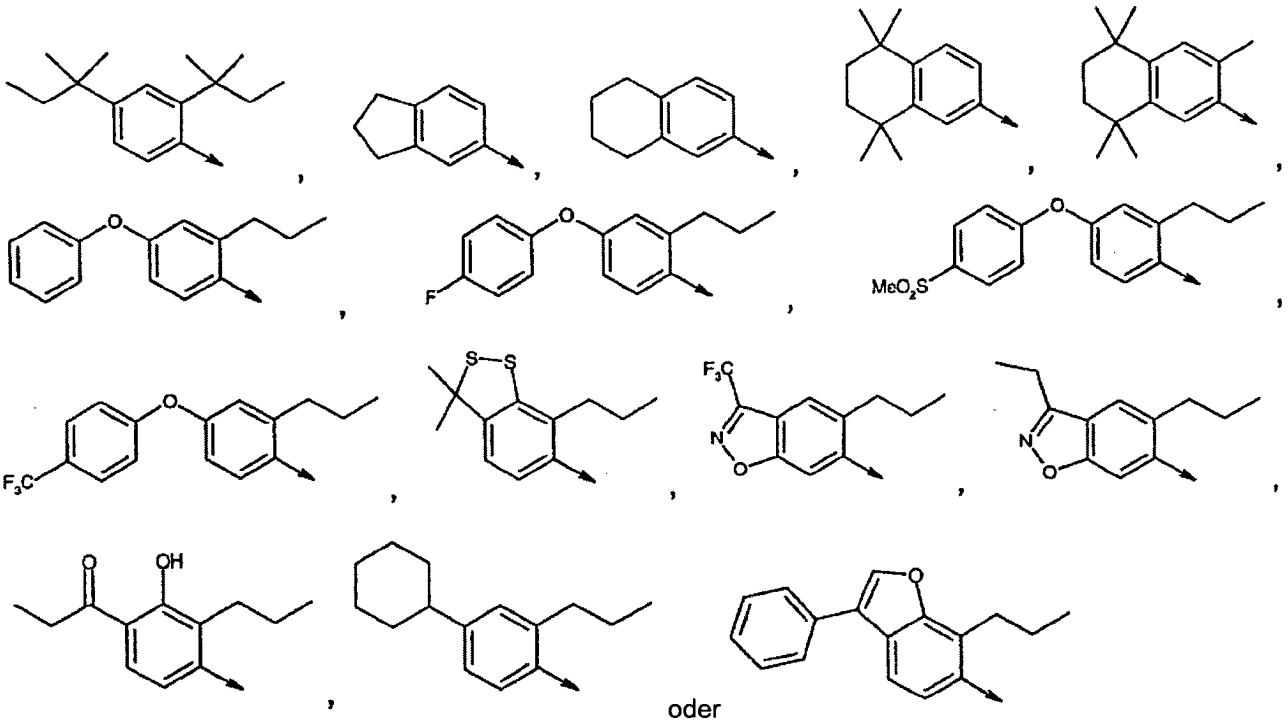
worin R, R' und L die hierin oben definierten Bedeutungen haben, durch Behandlung mit einem Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid oder Triphenylphosphin, in einem polaren Lösemittel, wie Ethanol bzw. Tetrahydrofuran.

[0086] Die Thiole der Formel (XIV) können dann mit einem Alkylierungsmittel der folgenden Formel (VII) alkyliert werden

$Lg-(CH_2)_p-Q-W$ (VII)

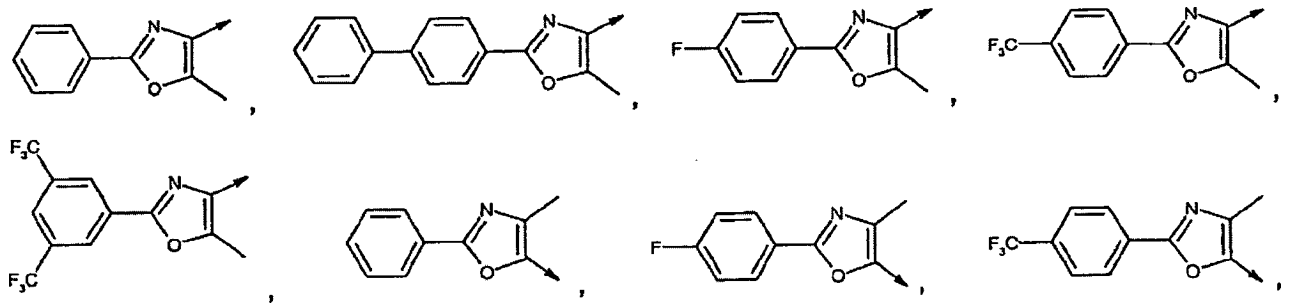
worin p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben und Lg für eine Abgangsgruppe steht, wie Bromid, Chlorid oder Trifluormethansulfonat, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, wie N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, unter Bildung von Verbindungen der Formel (I'), worin X' für $-S-(CH_2)_p-Q-W$ steht und p, Q und W die hierin definierten Bedeutungen haben.

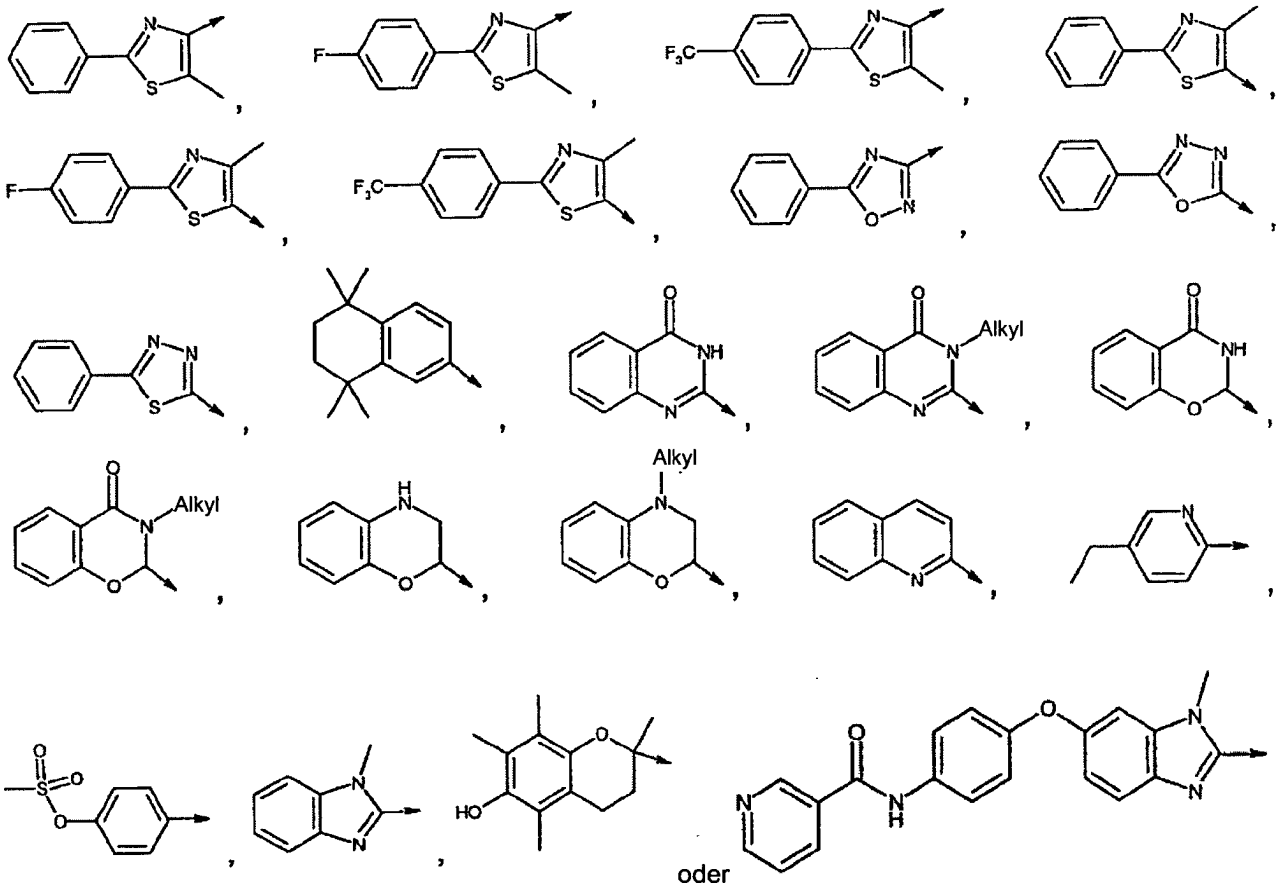
[0087] Die Alkylierungsmittel der Formel VII sind vorzugsweise aus einer Gruppe ausgewählt, worin p für eine Zahl von 2 bis 5 steht, Q für O steht, Lg für Chlorid oder Bromid steht und W für einen der folgenden Reste steht



oder

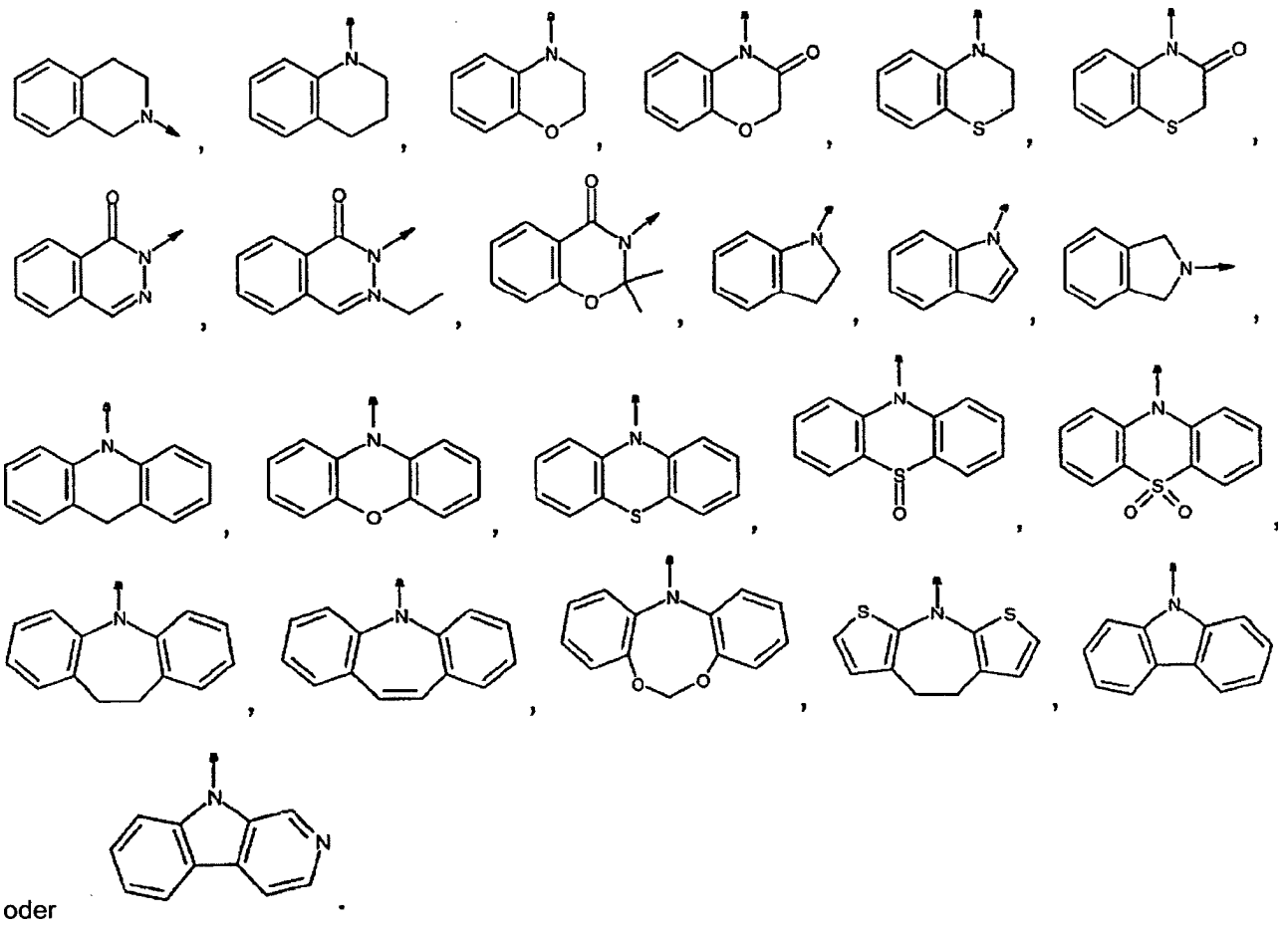
oder wobei das Alkylierungsmittel der Formel (VII) aus einer Gruppe ausgewählt ist, worin p für 1 oder 2 steht, Q für eine Bindung steht, Lg für Chlorid oder Bromid steht und W für einen der folgenden Reste steht





oder

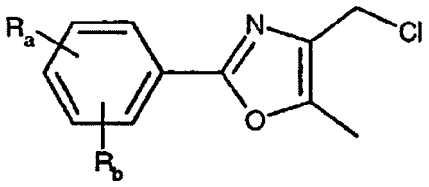
oder wobei das Alkylierungsmittel der Formel (VII) aus einer Gruppe ausgewählt ist, worin p für 2 steht, Q für eine Bindung steht, Lg für Chlorid oder Bromid steht und W für einen der folgenden Reste steht



oder

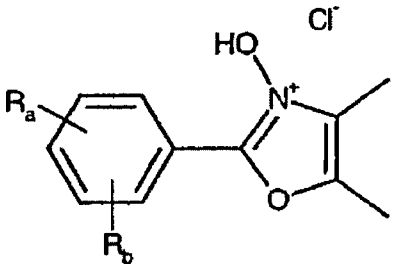
[0088] Die Alkylierungsmittel der Formel (VII) können hergestellt werden unter Anwendung der hierin beschriebenen Verfahren oder von Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von in der Technik bekannten Verfahren, wobei 4-Chlormethyl-5-methyl-2-phenyloxazol und 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-oxazol beispielsweise unter Verwendung von Verfahren hergestellt werden kann, die beschrieben werden in WO 00 064 888 A oder in J. Med. Chem., Band 43, Seiten 995 bis 1010 (2000). 1-(3-Brompropoxy)-4-phenoxy-2-propylbenzol kann gemäß der Beschreibung von WO 00 078 312 A hergestellt werden.

[0089] Vorzugsweise können Alkylierungsmittel der Formel (VII) mit der folgenden Formel (VIIa)



(VIIa)

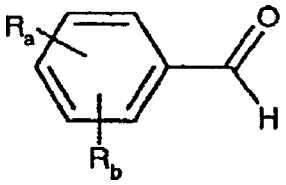
worin R_a und R_b unabhängig für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Aryl stehen, hergestellt werden durch Behandlung einer Verbindung der folgenden Formel (VIIb)



(VIIb)

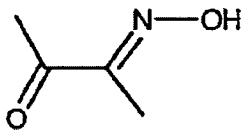
worin R_a und R_b die Bedeutungen gemäß der Definition für die Formel (VIIa) haben, mit einem Chlorierungsmittel, wie Phosphoroxychlorid ($POCl_3$), in Acetonitril. Dabei ist wichtig, dass die Umsetzung in Acetonitril durchgeführt wird, damit man Alkylierungsmittel der Formel (VIIa) in hoher chemischer Ausbeute und Reinheit erhält, nämlich die Alkylierungsmittel der Formel (VIIa) entsprechend dem vorliegenden Verfahren in hoher Regioselektivität, vorzugsweise über 99%. Die Chlorierung wird vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, beispielsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

[0090] Die Verbindungen der Formel (VIIb) können hergestellt werden durch Kondensation eines Aldehyds der folgenden Formel (VIIc)



(VIIc)

worin R_a und R_b die hierin für die Formel (VIIb) definierten Bedeutungen haben, mit 2,3-Butadionmonooxim der Formel (VIId)



(VIId)

in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure, und eines organischen Lösemittels, wie Ethylacetat oder Essigsäure, vorzugsweise Eisessigsäure, unter Erhalt von Verbindungen der Formel (VIIb), worin R_a und R_b die hierin definierten Bedeutungen haben.

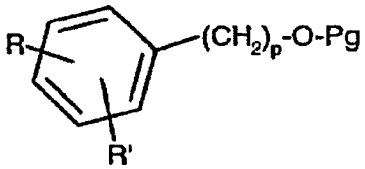
[0091] Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist das Alkylierungsmittel der Formel (VIIa) 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol.

[0092] Alternativ können Phenole der Formel (VI) und Thiole der Formel (XIV) auch umgesetzt werden mit Alkoholen der Formel (VII')

$HO-(CH_2)_p-Q-W$ (VII')

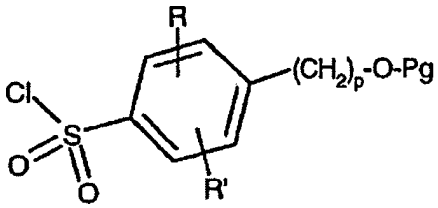
worin p, Q und W wie hierin definiert sind, unter Mitsunobu-Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart von Triphenylphosphin oder Diethylazodicarboxylat, in einem organischen Lösemittel, wie Tetrahydrofuran, unter Bildung von Verbindungen der Formel (I'), worin X' für $-O-(CH_2)_p-Q-W$ bzw. $-S-(CH_2)_p-Q-W$ steht und p, Q und W wie hierin definiert sind. Alkohole der Formel (VII") können nach den hierin beschriebenen Verfahren oder Modifikationen hiervon oder nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0093] Verbindungen der Formel (I'), worin X' für $-(CH_2)_p-Q-W$ steht, p und W wie hierin definiert sind und Q für O oder S steht, können erhalten werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (XV)



(XV)

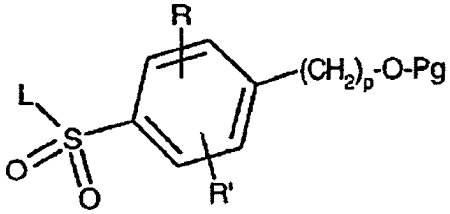
worin R, R' und p wie hierin oben definiert sind, und Pg für eine Schutzgruppe steht, wie Acyl, beispielsweise Acetyl oder Niederalkoxycarbonyl, mit Chlorsulfonsäure in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, und durch eine nachfolgende Behandlung mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, unter Bildung von Sulfonylchloriden der Formel (XVI)



(XVI)

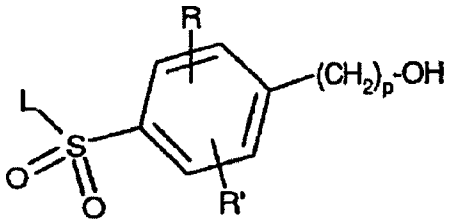
worin R, R', p und Pg wie hierin oben definiert sind.

[0094] Die Sulfonylchloride der Formel (XVI) können mit Aminen der Formeln IV oder V, wie hierin oben definiert, unter Bildung von Verbindungen der Formel (XVII) gekuppelt werden



(XVII)

worin R, R', p, Pg und L wie hierin definiert sind. Eine anschließende Entfernung einer Schutzgruppe unter Verwendung einer Base, wie von wässrigem Natriumhydroxid in einem polaren Lösemittel, wie Methanol, Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, insbesondere, wenn Pg für Acetyl steht, ergibt Alkohole der Formel (XVIII)

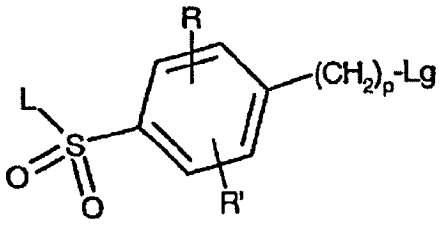


(XVIII)

worin R, R', p und L wie hierin definiert sind.

[0095] Die Alkohole der Formel (XVIII) können mit Phenolen der Formel W-OH oder Thiolen der Formel W-SH, unter Mitsunobu-Bedingungen gekuppelt werden, wodurch sich Verbindungen der Formel (I') ergeben, worin R, R' und L wie hierin definiert sind, X' für $-(CH_2)_p-Q-W$ steht, worin p und W wie hierin definiert sind, und Q für O bzw. S steht.

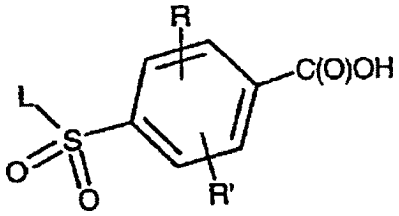
[0096] Alternativ können Alkohole der Formel (XVIII) auch zu Verbindungen der folgenden Formel (XIX) umgewandelt werden



(XIX)

worin R, R', p und L wie hierin definiert sind und Lg für eine Abgangsgruppe steht, wie Chlorid, Bromid oder Trifluorsulfonat, unter Verwendung von Verfahren, wie sie hierin beschrieben sind oder von Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren. Durch eine anschließende Umsetzung mit Phenolen der Formel W-OH oder Thiolen der Formel W-SH, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, in einem inerten Lösemittel, wie N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, ergeben sich Verbindungen der Formel (I'), worin R, R' und L wie hierin definiert sind, X' für $-(CH_2)_p$-Q-W steht, worin p und W wie hierin definiert sind und Q für O bzw. S steht.

[0097] Verbindungen der Formel (I'), worin R, R' und L wie hierin definiert sind und X' für $-C(O)NR_5-(CH_2)_p$-Q-W steht und R_5, p, Q und W wie hierin definiert sind, können hergestellt werden durch Umsetzung eines aktivierten Derivats einer Carbonsäure der Formel (X)



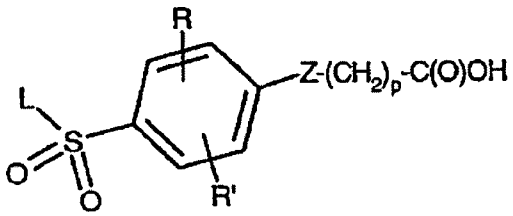
(XX)

worin R, R' und L wie hierin definiert sind und R_1 optional substituiert ist mit Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl, mit Aminen oder Säureadditionssalzen hiervon der Formel (XXI)

R_5-NH-$(CH_2)_p$-Q-W (XXI)

worin R_5, p, Q und W wie hierin definiert sind. Carbonsäuren der Formel (XX) und Amine der Formel (XXI) können hergestellt werden unter Anwendung der hierin beschriebenen Verfahren oder von Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren.

[0098] Ähnlich können Verbindungen der Formel (I'), worin R, R' und L wie hierin definiert sind und X' für $-Z-(CH_2)_p-C(O)NR_6$-W steht, worin Z, p, R_6 und W wie hierin definiert sind, hergestellt werden durch Umsetzung eines aktivierten Derivats einer Carbonsäure der Formel (XXII)



(XXII)

worin R, R', L, Z und p wie hierin definiert sind, und R_1 für optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht, mit Aminen oder Säureadditionssalzen hiervon der folgenden Formel (XXIII)

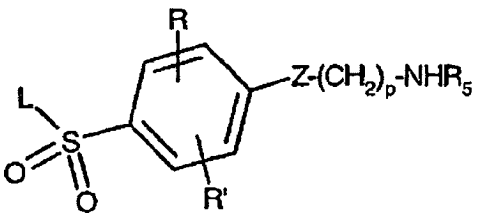
R_6-NH-W (XXIII)

worin R_6 und W wie hierin definiert sind. Die Carbonsäuren der Formel (XXII) und die Amine der Formel (XXIII) können hergestellt werden unter Anwendung hierin beschriebener Verfahren oder Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren.

[0099] Bei den hierin zitierten Verfahren umfassen aktivierte Derivate von Carbonsäuren, beispielsweise der Formeln (XX) und (XXII) unter anderem Säurechloride, Säurebromide und Säurefluoride, gemischte Anhydride, Niederalkylester und aktivierte Ester hiervon und mit Kupplungsmitteln gebildete Addukte, wie 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid, O-(1,2-Dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat und dergleichen. Gemischte Anhydride sind vorzugsweise solche von Pivalin-

säure oder Niederalkylhemiester von Carbonsäuren, wie Ethylanaloga oder Isobutylanaloga. Zu aktivierten Estern gehören beispielsweise Succinimid-, Phthalimid- oder 4-Nitrophenylester. Die Umsetzung eines aktivierten Derivats einer Carbonsäure, wie der Formeln (XX) oder (XXII), mit einem Amin, wie der Formeln (XXI) bzw. (XXIII), kann durchgeführt werden in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Diisopropylamin oder N-Methylmorpholin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran. Die Carbonsäuren der Formeln (XX) und (XXII) können unter Anwendung der hierin beschriebenen Verfahren oder von bekannten Verfahren in ihre aktivierten Derivate überführt werden.

[0100] Verbindungen der Formel (I'), worin R, R' und L wie oben definiert sind und X' für $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)-W$, $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)NH-W$ oder $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)O-W$ steht, und Z, p, R_5 und W wie hierin definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzung von Aminen der Formel (XXIV)



(XXIV)

worin R, R', Z, p, R_5 und L wie hierin definiert sind, und R_1 für optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht, mit einem N-Derivatisierungsmittel, wie einem aktivierten Carbonsäurederivat, einem Isocyanat bzw. einem Chlorformiat, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran. Amine der Formel XXIV können hergestellt werden unter Anwendung der hierin beschriebenen Verfahren oder Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von in der Technik bekannten Verfahren.

[0101] Verbindungen der Formel (I'), worin R, R', L und X' wie hierin definiert sind und R_1 für optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht, können zu Verbindungen der Formel (I'), worin R_1 für Wasserstoff steht, unter Anwendung von Bedingungen umgewandelt werden, wie sie hierin beschrieben sind oder von Modifikationen hiervon oder unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren, so dass beispielsweise Verbindungen der Formel (I'), worin R_1 für Niederalkyl steht, wie Methyl oder Ethyl, durch Behandlung mit einer wässrigen Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem polaren Lösemittel, wie Methanol, Ethanol, 1,4-Dioxan oder Tetrahydrofuran in Verbindungen der Formel (I') überführt werden können, worin R, R', L und X' wie hierin definiert sind und R_1 für Wasserstoff steht.

[0102] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte, die in bekannter Weise zu den erfindungsgemäßen Verbindungen umgewandelt werden und funktionelle Gruppen enthalten, wie Amino-, Thiol-, Carboxyl- und Hydroxygruppen, werden optional durch herkömmliche Schutzgruppen geschützt, wie sie in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Geschützte Amino-, Thiol-, Carboxyl- und Hydroxygruppen sind diejenigen, die unter milden Bedingungen in die freien Amino-, Thiol-, Carboxyl- und Hydroxygruppen überführt werden können, und zwar ohne dass eine Zerstörung der Molekülstruktur oder sonstige unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

[0103] Der Zweck einer Einführung von Schutzgruppen ist ein Schutz der funktionellen Gruppen vor unerwünschten Reaktionen mit Reaktionskomponenten unter den Bedingungen, wie sie zur Durchführung einer gewünschten chemischen Transformation angewandt werden. Die Notwendigkeit und Auswahl von Schutzgruppen für eine bestimmte Reaktion ist dem Fachmann bekannt und ist abhängig von der Art der zu schützenden funktionellen Gruppe, Hydroxygruppe, Aminogruppe und dergleichen, der Struktur und Stabilität des Moleküls, von dem der Substituent ein Teil ist, und der Reaktionsbedingungen.

[0104] Bekannte Schutzgruppen, die diese Bedingungen erfüllen, sowie deren Einführung und Entfernung, werden beispielsweise beschrieben in McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London, NY (1973) und Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

[0105] Die oben erwähnten Reaktionen werden durchgeführt unter Anwendung von Standardmethoden in Gegenwart oder Abwesenheit eines Verdünnungsmittels, vorzugsweise eines gegenüber den Reagenzien inerten Mittels, und Lösemitteln hierfür, oder von Katalysatoren, durch Kondensation der anderen Agenzien und/oder unter inerter Atmosphäre, bei niedrigen Temperaturen, Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen, vorzugsweise am Siedepunkt der verwendeten Lösemittel oder in dessen Nähe, und bei atmosphärischem

oder überatmosphärischem Druck. Die bevorzugten Lösemittel, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen werden in den späteren Beispielen illustriert.

[0106] Zur Erfindung gehören auch irgendwelche Varianten der vorliegenden Verfahren, bei denen ein Zwischenprodukt, das in irgendeiner Stufe erhältlich ist, als Ausgangsmaterial verwendet wird, und die verbleibenden Stufen durchgeführt werden, oder worin die Ausgangsmaterialien in situ unter den Reaktionsbedingungen gebildet werden, oder worin die Reaktionskomponenten in Form ihrer Salze oder optisch reinen Antipoden angewandt werden.

[0107] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zwischenprodukte können auch ineinander unter Anwendung allgemein bekannter Verfahren umgewandelt werden.

[0108] Weiter bezieht sich die Erfindung auf irgendwelche neue Ausgangsmaterialien und Verfahren zu deren Herstellung.

[0109] In Abhängigkeit von den gewählten Ausgangsmaterialien und Verfahren können die Verbindungen in Form eines der möglichen Isomeren oder Gemischen hiervon vorliegen, beispielsweise als praktisch reine geometrische (cis oder trans) Isomere, optische Isomere (Antipoden), Racemate oder Gemische hiervon. Diese möglichen Isomeren oder Gemische hiervon gehören ebenfalls zur Erfindung.

[0110] Eventuell entstehende Gemische von Isomeren können auf Basis der physikochemischen Unterschiede der Bestandteile zu reinen geometrischen oder optischen Isomeren, Diastereoisomeren oder Racematen, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionelle Kristallisation aufgetrennt werden.

[0111] Eventuell entstehende Racemate von Endprodukten oder Zwischenprodukten können unter Anwendung bekannter Verfahren in die optischen Antipoden aufgetrennt werden, beispielsweise durch Abtrennung der diastereoisomeren Salze hiervon, die mit einer optisch aktiven Säure oder Base erhalten worden sind, und durch Freisetzung der optisch aktiven sauren oder basischen Verbindung. Die Carbonsäurezwischenprodukte können somit in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionelle Kristallisation von Salzen von D- oder L-(alpha-Methylbenzylamin, Cinchonidin, Cinchonin, Chinin, Chinidin, Ephedrin, Dehydroabietylamin, Brucin oder Strychnin). Racemische Produkte können auch durch chirale Chromatographie, beispielsweise durch Hochleistungsflüssigchromatographie, unter Anwendung chiraler Adsorbentien aufgetrennt werden.

[0112] Schließlich werden die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder in der freien Form oder in Form eines Salzes hiervon erhalten, falls salzbildende Gruppen vorhanden sind.

[0113] Saure erfindungsgemäße Verbindungen können mit pharmazeutisch akzeptablen Basen, wie wässrigem Alkalimetallhydroxid, zweckmäßig in Gegenwart eines ätherischen oder alkoholischen Lösemittels, wie eines niederen Alkanols, zu Salzen umgewandelt werden. Aus den dabei erhaltenen Lösungen können die Salze mit Ethern, wie Diethylether, ausgefällt werden. Die erhaltenen Salze können auch durch Behandlung mit Säuren in die freien Verbindungen überführt werden. Diese oder andere Salze lassen sich dann auch zur Reinigung der erhaltenen Verbindungen verwenden.

[0114] Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die basische Gruppen enthalten, können in Säureadditionssalze, besonders in pharmazeutisch akzeptable Salze, überführt werden. Solche Salze werden beispielsweise gebildet mit anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Chlorwasserstoffsäure, oder mit organischen Carbonsäuren, wie (C_1-C_4)-Alkancarbonsäuren, die beispielsweise unsubstituiert oder substituiert sind durch Halogen, beispielsweise Essigsäure, beispielsweise gesättigte oder ungesättigte Dicarbonsäure, beispielsweise Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, beispielsweise Glycolsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure oder Citronensäure, wie Aminosäuren, beispielsweise Asparaginsäure oder Glutaminsäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie (C_1-C_4)-Alkylsulfonsäuren, beispielsweise Methansulfonsäure, oder Arylsulfonsäuren, die unsubstituiert oder substituiert sind mit beispielsweise Halogen. Bevorzugt sind Salze, die mit Hydrochlorsäure, Methansulfonsäure und Maleinsäure gebildet werden.

[0115] In Anbetracht der engen Verwandtschaft zwischen den freien Verbindungen und den Verbindungen in Form ihrer Salze ist in diesem Kontext bei jeglicher Bezugnahme auf eine Verbindung auch das entsprechende Salz gemeint, sofern ein solches unter den gegebenen Umständen möglich oder zweckdienlich ist.

[0116] Die Verbindungen unter Einschluss ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere Lösemittel einschließen, wie sie zu ihrer Kristallisation angewandt werden.

[0117] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind diejenigen, die sich für eine enterale, wie orale oder rektale, eine transdermale und eine parenterale Verabreichung an Säuger unter Einschluss des Menschen zur Behandlung von Zuständen eignen, die mediiert werden durch PPAR Rezeptoren, insbesondere PPARα und PPARγ. Zu solchen Zuständen gehören die Zustände, die hierin im Zusammenhang mit einer Behandlung erwähnt werden, wo die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Einsatz gelangen sollen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine wirksame Menge einer pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindung allein oder in Kombination mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Trägern.

[0118] Die pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet werden, die eine wirksame Menge hiervon in Verbindung oder im Gemisch mit Exzipientien oder Trägern umfassen, die für eine enterale oder parenterale Anwendung geeignet sind. Solche Zusammensetzungen können stabilisiert sein und/oder Adjuvantien enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel oder Emulgiermittel, Auflösungspromotoren, Salzen zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer. Sie können zusätzlich auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Die Herstellung solcher Zusammensetzungen erfolgt unter Anwendung herkömmlicher Verfahren zur Mischung, Granulation oder Beschichtung und enthalten etwa 0,1 bis 75 %, vorzugsweise etwa 1 bis 50 %, Wirkstoff.

[0119] Zu geeigneten Formulierungen für eine transdermale Verabreichung gehören eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Träger. Zu geeigneten Trägern gehören absorbierbare pharmazeutisch akzeptable Lösemittel, die eine Passage durch die Haut des Patienten unterstützen. Charakteristisch haben transdermale Vorrichtungen die Form einer Bandage, umfassend ein Stützglied, ein den Wirkstoff und optional Träger enthaltendes Reservoir, optional eine Sperre zur Kontrolle der Freisetzungsrate der Verbindung in die Haut des Patienten in einer kontrollierten und vorbestimmten Rate während einer längeren Zeitdauer, und Mittel zur Sicherung der Vorrichtung auf der Haut.

[0120] Die pharmazeutischen Formulierungen enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß obiger Definition entweder allein oder in Kombination mit einem weiteren Therapeutikum, beispielsweise jeweils in einer im Stand der Technik berichteten wirksamen therapeutischen Dosis. Zu solchen therapeutischen Mitteln gehören Insulin, Insulinderivate und Insulinmimetika, Insulinsekretagogen, wie die Sulfonylharnstoffe, beispielsweise Glipizid und Amaryl, insulinotrope Sulfonylharnstoffrezeptorliganden, wie Meglitinide, beispielsweise Nateglinid und Repaglinid, Insulinsensitizer, wie Inhibitoren von Proteintyrosinphosphatase-1B (PTP-1B), Inhibitoren von GSK3 (Glycogensynthasekinase-3) oder RXR Liganden, Biguanide, wie Metformin, alpha-Glucosidaseinhibitoren, wie Acarbose, GLP-1 (glucagonähnliches Peptid-1), GLP-1 Analoga, wie Exendin-4 und GLP-1 Mimetika, DPPIV (Dipeptidylpeptidase IV) Inhibitoren, wie Isoleucinthiazolidid, DPP728 und LAF237, hypolipidämische Mittel, wie Reduktaseinhibitoren für 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A (HMG-CoA), wie Lovastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Mevastatin, Velostatin, Fluvastatin, Dalvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluindostatin und Rivastatin, Squalensynthaseinhibitoren oder FXR (Leber X Rezeptor) Liganden und LXR (Farnesoid X Rezeptor) Liganden, Cholestyramin, Fibrate, Nicotinsäure und Aspirin. Eine erfindungsgemäße Verbindung kann entweder simultan, vor oder nach dem anderen Wirkstoff, entweder separat nach einem gleichen oder verschiedenen Verabreichungsweg oder zusammen mit der gleichen pharmazeutischen Formulierung verabreicht werden.

[0121] Eine Einheitsdosis für einen Säuger mit einem Gewicht von etwa 50 bis 70 kg kann zwischen etwa 1 mg und 1000 mg, zweckmäßig zwischen etwa 5 mg und 500 mg, Wirkstoff enthalten. Die therapeutisch wirksame Dosis der aktiven Verbindung ist abhängig von der Art des Warmblüters (Säugers), dem Körpergewicht, Alter und individuellen Zustand, der Verabreichungsform und der involvierten Verbindung.

[0122] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung binden an PPAR Rezeptoren und können daher zur Behandlung von Zuständen verwendet werden, die mediiert werden durch PPARs, besonders durch PPARα und PPARγ. Solche Verbindungen können daher zur Behandlung von Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterämie, Atherosklerose, Hypertriglyceridämie, Herzversagen, Myokardinfarkt, Vaskularkrankheiten, Kardiovaskularkrankheiten, Hypertension, Obesität, Inflammation, Arthritis, Krebs, Alzheimer-Krankheit, Hautstörungen, Respirationskrankheiten, ophthalmischen Störungen, IBDs (irritable Darmkrankheit), ulzerativer Colitis und Crohn-Krankheit verwendet werden. Besonders lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen anwenden bei Säugern als hypoglykämische Mittel für die Behandlung oder Verhinderung von Zuständen, bei de-

nen eine verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie und Insulinresistenz involviert sind, wie Diabetes Typ 1, Diabetes Typ 2 oder Syndrom X.

[0123] Die oben angeführten Eigenschaften lassen sich durch in vitro und in vivo Tests zweckmäßig unter Anwendung von Säugern zeigen, wie Mäusen, Ratten, Hunden, Affen oder isolierten Organen, Geweben und Präparationen hiervon. Solche Verbindungen können in vitro in der Form von Lösungen, wie vorzugsweise wässrigen Lösungen, und in vivo entweder enteral, parenteral oder zweckmäßig intravenös angewandt werden, wie als Suspension oder in wässriger Lösung. Die in vitro Dosis reicht von 10^{-5} molaren bis 10^{-10} molaren Konzentrationen. Eine therapeutisch wirksame Menge in vivo kann in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg zwischen etwa 1 und 500 mg/kg, vorzugsweise zwischen etwa 5 und 100 mg/kg, betragen.

[0124] Die erfindungsgemäßen Verbindungen binden an die Rezeptoren PPARα und PPARγ und können daher als duale Agonisten der Rezeptoren PPARα und PPARγ bei Säugern angewandt werden.

[0125] Die Wirksamkeit einer erfindungsgemäßen Verbindung lässt sich durch die folgenden Verfahren oder Methoden bestimmen, wie sie in der Technik beschrieben sind.

[0126] Die funktionelle Bindung an die Rezeptoren PPARα, PPARδ und PPARγ wird wie folgt bestimmt: Die funktionellen Bindungsversuche für die Rezeptoren PPARα, PPARδ und PPARγ sind eine Abwandlung des von einem Coaktivator abhängigen Rezeptorligandenversuchs (CARLA) (siehe Krey et al., Fatty Acids, Eicosanids, and Hypolipidemic Agents Identified as Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Coactivator-Dependent Receptor Ligand Assay, Molecular Endocrinology, Band 11, Seiten 779 bis 791, (1997)). Die derzeitigen CARLA Versuche machen Gebrauch von einem TR-FRET Detektionsverfahren, das vor kurzem überarbeitet worden ist (siehe Hemmila, Lance: Homogeneous Assay Platform for HTS, J. Biomol. Screening, Band 4, Seiten 303 bis 307 (1999), Mathis, HTRF Technology, J. Biomol. Screening, Band 4, Seiten 309 bis 313 (1999)). Alle Versuche beinhalten 3 nM der Fusionsprotein von Glutathion-S-Transferase (GST) entweder der hPPARα Ligandenbindungsdomäne (LBD) (Aminosäuren 167 bis 468) (GST-hPPARα LBD), GST-hPPARδ LBD (Aminosäuren 139 bis 442) oder GST-hPPARγ LBD (Aminosäuren 175 bis 476), 3 nM Eu-markierten anti-GST Antikörper (Wallace), 30 nM eines biotinylierten Steroidrezeptorcoaktivator-1 Peptids (SRC-1) (ein N-terminales biotinyliertes Peptid, CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS, das von den Aminosäuren 676 bis 700 von SRC-1 abgeleitet ist) und 10 nM Streptavidin-markiertes Allophycocyanin (APC, Prozym). Die Bindung eines Liganden an ein PPAR LBD verändert die Konformation der LBD und erlaubt dem biotinylierten SRC-1 Peptid eine Bindung. Hierdurch wird der Eu-markierte anti-GST Antikörper und das mit Strepavidin markierte APC in eine enge Nachbarschaft gebracht, so dass ein Fluoreszenzenergietransfer erleichtert wird. Das biotinylierte SRC-1 Peptid wird durch übliche Festphasenpeptidsyntheseverfahren hergestellt. Die GST-PPAR LBDs werden in pGEX Vektoren (Amersham Pharmacia) in E. coli Stamm BL21 (DE3) unter Anwendung üblicher Expressionsbedingungen bei 18°C exprimiert. In einigen Fällen werden die GST-PPAR LBDs auch mit groESL coexprimiert. Die GST Fusionsproteine werden auf Glutathionsepharoseaffinitätssäulen (Amersham Pharmacia) unter Anwendung des vom Hersteller vorgeschriebenen Verfahrens gereinigt. Der Versuchspuffer enthält 50 mM Tris pH 7,4, 50 mM KCl, 0,1 % BSA und 1 mM DTT (Dithiothreitol). Der Versuch wird durchgeführt in schwarzen halbflächigen Platten mit 96 Vertiefungen bis zu einem Endvolumen von 25 µl. Nach Vermischung aller Komponenten wird das Reaktionsgemisch während 3 h bei Raumtemperatur stehen gelassen, bevor das Signal von TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) auf einem Wallace Victor 2 Plattenlesegeräts (unter Messung des Verhältnisses der Signale bei 665 nM und bei 620 nM) abgelesen wird. Die Bestimmung der EC_{50}-Werte erfolgt nach dem Excel add-in Programm XLFit (ID Business Soluitions, Guildford, Surrey, GB) unter Verwendung einer aus vier Parametern bestehenden logistischen Gleichung.

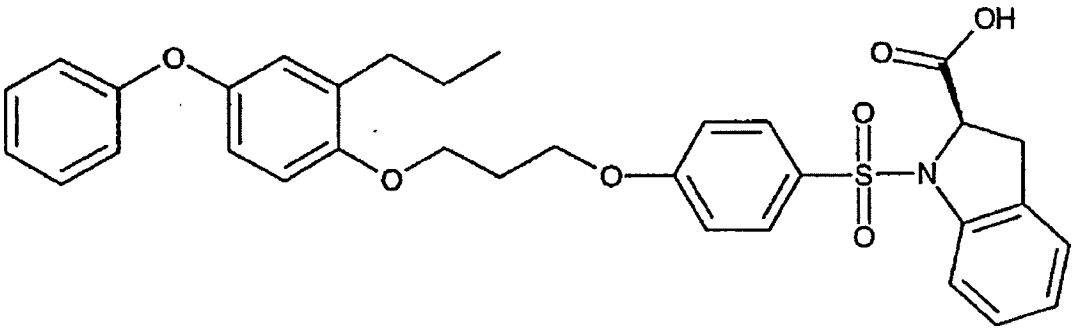
[0127] Die Aktivität einer Erniedrigung von Glucose und Insulin kann in vivo wie folgt evaluiert werden:
Erwachsene männliche C57BL ob/ob Mäuse (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) mit einem Alter von 11 Wochen werden in Käfigen mit jeweils sechs Tieren pro Käfig in einem reversen Lichtzyklusraum (das Licht ist an von 18:00 Uhr abends bis 6:00 Uhr morgens) untergebracht und erhalten eine ausreichende Menge an Purina Nagerfutter und Wasser ad libitum. Am ersten Tag werden Blutproben um 8:00 Uhr morgens gezogen und Plasmaglucosespiegel bestimmt. Die Tiere sind willkürlich den Kontrollgruppen und den Verbindungsgruppen zugeordnet. Die mittleren Plasmaglucosewerte der Gruppen werden abgeglichen. Sodann wird den Tieren oral ein Träger (0,5 % Carboxymethylcellulose mit 0,2 % Tween 80) oder Verbindungen (bei 30 mg/kg) im Träger verabreicht. Die Mäuse erhalten während insgesamt drei Tagen tägliche Dosen. Am vierten Tag werden basale Blutproben gezogen. Die Plasmaproben werden bezüglich ihrer Glucosekonzentrationen analysiert unter Verwendung eines YSI2700 Duar Channel Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) und einer Bestimmung ihrer Insulinkonzentrationen unter Verwendung eines ELISA Versuchs unterzogen.

[0128] Illustrativ für die Erfindung zeigt die Verbindung von Beispiel 1 einen EC_{50}-Wert von etwa 27 nM im PPARα Rezeptorbindeversuch, einen EC_{50}-Wert von etwa 23 nM im PPARγ Rezeptorbindeversuch und einen EC_{50}-Wert von etwa 173 nM im PPARδ Rezeptorbindeversuch, während die Verbindung des Beispiels 5–10 einen EC_{50}-Wert von etwa 3 nM im PPARα Rezeptorbindeversuch, einen EC_{50}-Wert von etwa 3 nM im PPARγ Rezeptorbindeversuch und einen EC_{50}-Wert von etwa 1250 nM im PPARδ Rezeptorbindeversuch zeigt und die Verbindung des Beispiels 6–39 einen EC_{50}-Wert von etwa 7 nM im PPARα Rezeptorbindeversuch, einen EC_{50}-Wert von etwa 2 nM im PPARγ Rezeptorbindeversuch und einen EC_{50}-Wert von etwa 1165 nM im PPARδ Rezeptorbindeversuch zeigt. Darüber hinaus führen die erfindungsgemäßen Verbindungen zu einer signifikanten Erniedrigung der Serumglucosespiegel und Insulinspiegel nach Verabreichung einer Tagesdosis von etwa 30 mg/kg p.o. an die ob/ob Mäuse während drei Tagen.

[0129] Die folgenden Beispiele sollen nur zur Illustration der Erfindung dienen und diese daher in keiner Weise beschränken. Die darin angegebenen Temperaturen sind in °C gemessen. Sofern nichts anderes gesagt ist, werden alle Eindampfungen unter verringertem Druck, vorzugsweise zwischen etwa 15 und 100 mmHg (= 20 bis 133 mbar), durchgeführt. Die Struktur der Endprodukte, Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien ist durch übliche analytische Methoden, beispielsweise durch mikroanalytische und spektroskopische Charakteristiken bestimmt, wie MS, IR und NMR. Die darin verwendeten Abkürzungen sind im einschlägigen Fachgebiet üblich.

Beispiel 1

(R)-1-{4-[3-[4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-prppoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure



A. (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure

[0130] Eine Lösung von (R)-2,3-Dihydro-1H-indol-2-carbonsäure (2,89 g, 14,5 mmol) und 1N Natriumhydroxid (37,7 ml, 37,7 mmol) in Wasser (79 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 4-Benzyloxybenzolsulfonchlorid (4,1 g, 14,5 mmol) in Dioxan (104 ml) versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird der pH Wert des Reaktionsgemisches überwacht und durch langsame Zugabe von 1N wässrigem Natriumhydroxid während der nächsten 2 h auf 7 bis 8 gehalten. Sodann wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in zerkleinertes Eis gegeben, und das erhaltene Gemisch wird mit 1N wässriger Chlorwasserstoffsäure (15 ml) auf pH 2 bis 3 angesäuert. Hierauf wird das Produkt in Dichlormethan (2 × 150 ml) extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser (150 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) getrocknet, filtriert und dann eingeengt, wodurch sich 5,5 g (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure als ein Öl ergeben: $[M+1]^+$ = 410,32, $[M-1]^-$ = 408,24.

B. (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester

[0131] Eine Lösung der Titelverbindung A, nämlich von (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure (5,55 g, 13,6 mmol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,52 g, 2,7 mmol) in Methanol (260 ml) wird während 4 h unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erhitzt. Hierauf wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wodurch es zur Bildung eines kristallinen Feststoffs kommt. Die Kristalle werden durch Vakuumfiltration gesammelt und unter Hochvakuum getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Menge an Kristallen erhalten und ebenfalls bei Hochvakuum getrocknet. Die hierdurch erhaltene Gesamtausbeute von 3,84 g (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester ist ein reines kristallines Produkt: $[M+1]^+$ = 424,27.

C. (R)-1-(4-Hydroxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester

[0132] Eine Suspension der Titelverbindung B, nämlich von (R)-1-(4-Benzyloxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (3,00 g, 7,1 mmol) in Ethanol (200 ml) wird unter Stickstoff mit 10 %igem Palladium auf Kohle (0,3 g) versetzt. Das erhaltene Gemisch wird unter einem Druck von 46 psi während 18 h bei Raumtemperatur hydriert. Sodann wird das Gemisch mittels Vakuumfiltration durch Celite filtriert. Das Filtrat wird unter Vakuum eingeengt, wodurch sich 1,31 g (R)-1-(4-Hydroxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester ergeben, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wird: $[M+1]^+$ = 334,22, $[M-1]^-$ = 332,16.

D. (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester

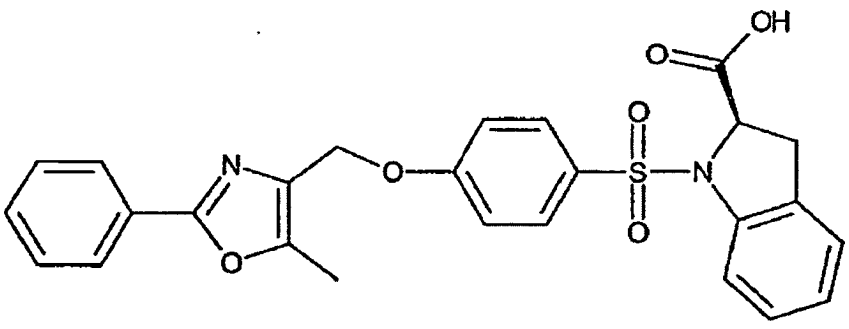
[0133] Eine Lösung der Titelverbindung C, nämlich (R)-1-(4-Hydroxybenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (1,31 g, 3,9 mmol) in N,N-Dimethylformamid (50 ml) wird bei Raumtemperatur in einem Guss mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (2,16 g, 15,6 mmol) versetzt. Nach 15 min erfolgt eine Zugabe einer Lösung von 3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propan-1-bromid (1,37 g, 3,9 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird während 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, worauf das Filtrat mit Wasser (150 ml) verdünnt und das erhaltene Gemisch mit Ether (2 × 150 ml) extrahiert wird. Der organische Extrakt wird mit Wasser (3 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und Vakuum eingeengt, wodurch 2,32 g roher (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester erhalten werden. Durch Reinigung dieses Rohprodukts mittels Chromatographie (SiO_2: 100 g, Eluens 30 % 450 % Ethylacetat in Hexan) ergeben sich 1,47 g reiner (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäuremethylester als eine farblose gummiartige Masse: $[M+1]^+$ = 602,49.

E. (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure

[0134] Ein Gemisch der Titelverbindung D, nämlich (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1 H-indol-2-carbonsäuremethylester (1,47 g, 2,44 mmol) in Methanol (50 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 1N wässrigem Natriumhydroxid (4,9 ml, 4,9 mmol) unter Stickstoff versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 45 min bei Raumtemperatur gerührt, worauf ein Zusatz von 5 ml Tetrahydrofuran erfolgt, um die Auflösung des Ausgangsmaterials zu erleichtern. Sodann wird das Gemisch über Nacht gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser (50 ml) und Ether (50 ml) verteilt. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit 1N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Produkt wird in Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet, filtriert und eingeengt, wodurch sich 1,02 g (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure als ein weißer schaumiger Feststoff ergeben. Der Feststoff wird mit Ethanol (1 ml) behandelt, wodurch sich nach Auflösung des Feststoffs und Stehenlassen Kristalle zu bilden beginnen. Die Kristalle werden abgetrennt und unter Hochvakuum bei 40 °C getrocknet, wodurch sich 0,85 g reine (R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure ergeben: $[M+1]^+$ = 588,46, $[M-1]^-$ = 586,41.

Beispiel 2

(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure



A. 4-Hydroxybenzolsulfonsäuredinatriumsalz

[0135] Eine Lösung von 4-Hydroxybenzolsulfonsäurenatriumsalzdihydrat (20 g, 86 mmol) in 1N wässrigem Natriumhydroxid (86 ml, 86 mmol) wird gerührt und während 1 h auf 50 bis 60 °C erwärmt. Durch Einengung dieser Lösung unter Vakuum bei 50°C ergibt sich ein Feststoff. Der Feststoff wird in wasserfreiem Toluol suspendiert und die Suspension unter Vakuum eingeengt. Dieses Verfahren wird dann zweimal wiederholt. Der Feststoff wird während 18 h bei 50°C unter Hochvakuum getrocknet, wodurch sich 21,34 g 4-Hydroxybenzolsulfonsäuredinatriumsalz ergeben.

B. 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonsäurenatriumsalz

[0136] Ein Gemisch der Titelverbindung A, nämlich 4-Hydroxybenzolsulfonsäuredinatriumsalz (3,50 g, 16,1 mmol) und 4-Chlormethyl-5-methyl-2-phenyloxazol (4,00 g, 19,3 mmol) in 20 ml N,N-Dimethylformamid wird gerührt und unter Stickstoff während 18 h auf 110°C gehalten. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch filtriert und der erhaltene Feststoff gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Der Feststoff wird über Nacht getrocknet, wodurch sich 1,42 g 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonsäurenatriumsalz ergeben: $[M+1]^+$ = 346,05, $[M-1]^-$ = 344,02.

C. 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonylchlorid

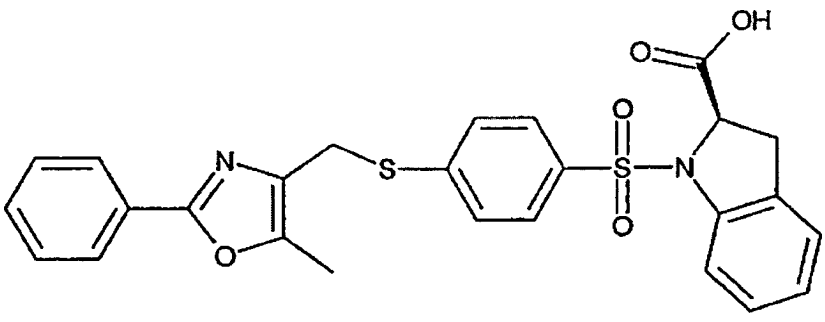
[0137] Eine Lösung von Thionylchlorid (8,0 ml) und 2 Tropfen N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren und Stickstoff bei 0°C in einem Guss mit der Titelverbindung 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonsäurenatriumsalz (1,42 g, 3,8 mmol) versetzt. Die erhaltene Suspension wird 10 min bei 0°C gerührt. Sodann wird das Eisbad entfernt und die Suspension während 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf werden 3 weitere Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben, wodurch nach Rühren während einer weiteren h eine klare Lösung erhalten wird. Die Lösung wird unter Vakuum zu einem festen Rückstand konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) verteilt. Die organische Schicht wird abgetrennt und der Reihe nach mit Wasser (3 × 20 ml), 0,1N wässrigem Natriumhydroxid (3 × 20 ml) und Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und unter Vakuum zu einem Öl eingeengt, das sich langsam unter Erhalt von 0,48 g 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonylchlorid verfestigt: $[M+1]^+$ = 363,99.

D. (R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure

[0138] Eine Lösung von (R)-2,3-Dihydro-1H-indol-2-carbonsäurehydrochlorid (0,92 g, 4,6 mmol) in 1N wässrigem Natriumhydroxid (12,0 ml, 12 mmol) und Wasser (25 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonylchlorid (1,65 g, 4,6 mmol) in Dioxan (33 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird der pH Wert des Reaktionsgemisches überwacht und durch langsame Zugabe von 1N wässrigem Natriumhydroxid während der nächsten 2 h zwischen 7 und 8 gehalten. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in zerkleinertes Eis gegossen und das erhaltene Gemisch mit 1N wässriger Chlorwasserstoffsäure (11 ml) auf pH 2 bis 3 angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und über Nacht unter Hochvakuum getrocknet, wodurch sich 1,5 g (R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure ergeben: $[M+1]^+$ = 491,2, $[M-1]^-$ = 489,1.

Beispiel 3

(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure



A. 4,4'-Dithiobisbenzolsulfonsäure

[0139] Eine Lösung von Phenyldisulfid (4,36 g, 20 mmol) in Dichlormethan (40 ml) von 0°C wird tropfenweise mit einer Lösung von Chlorsulfonsäure (4,64 g, 2,95 ml, 40 mmol) in Dichlormethan (60 ml) versetzt. Das Gemisch wird zuerst 1 h bei 0°C und dann 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die Wasserphase wird abgetrennt, mit 2N wässrigem Natriumhydroxid basisch gestellt und unter Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt. Die erhaltene Lösung wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der dabei über Nacht gebildete Niederschlag wird verworfen, und das Filtrat wird dann so lange weiter unter Vakuum eingeengt, bis sich ein Feststoff zu bilden scheint. Das Gemisch wird 2 h in den Kühlschrank gestellt. Sodann wird das Gemisch mit Ethanol behandelt, der gebildete Feststoff filtriert, zweimal mit Ethanol gewaschen und unter Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet, wodurch sich 6,0 g 4,4'-Dithiobenzolsulfonsäure als ein weißer Feststoff ergeben: $[M-1]^-$ = 398,8.

B. 4,4'-Dithiobisbenzolsulfonylchlorid

[0140] Thionylchlorid (70 ml) wird bei 0°C mit der Titelverbindung A, nämlich 4,4'-Dithiobisbenzolsulfonsäure (5,9 g, 14 mmol) portionsweise versetzt, worauf eine Zugabe von N,N-Dimethylformamid (1,4 ml) erfolgt. Das erhaltene Gemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wird mit Ethylacetat und anschließend mit Eis und Wasser behandelt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, gesättigtem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt, wodurch sich 4,0 g 4,4'-Dithiobisbenzolsulfonylchlorid als ein lohfarbener Feststoff ergeben.

C. 4,4'-Dithiobis-[(R)-1-benzolsulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure]

[0141] Eine Lösung von (R)-2,3-Dihydro-1H-indol-2-carbonsäurehydrochlorid (4,35 g, 21,7 mmol), 1N wässrigem Natriumhydroxid (43,5 ml, 43,5 mmol) und Wasser (20 ml) wird bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung der Titelverbindung B, nämlich 4,4'-Dithiobisbenzolsulfonylchlorid (3,0 g, 7,24 mmol) in Dioxan (60 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird der pH Wert des Reaktionsgemisches überwacht und durch langsame Zugabe von 1N wässrigem Natriumhydroxid während der nächsten 2 h auf 7 bis 8 gehalten. Sodann wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat in zerkleinertes Eis gegeben und das erhaltene Gemisch mit 1N wässriger Chlorwasserstoffsäure auf einen pH Wert von 2 bis 3 angesäuert. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert, worauf die organische Phase mit 1N wässriger Chlorwasserstoffsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt wird, wodurch 4,0 g 4,4'-Dithiobis-1-benzolsulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure als ein schaumiger Feststoff erhalten werden: $[M-1]^-$ = 667,25.

D. (R)-1-(4-Mercaptobenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure

[0142] Eine Lösung von Natriumborhydrid (0,185 g, 4,86 mmol) in Ethanol (60 ml) wird bei 0°C portionsweise mit der Titelverbindung C, nämlich 4,4'-Dithiobis-1-benzolsulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,65 g, 0,973 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann mit Eis/Wasser gewaschen, mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert und in Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt, wodurch sich 0,63 g (R)-1-(4-Mercaptobenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure als eine gummiartige Masse ergeben: $[M-1]^-$ = 333,9.

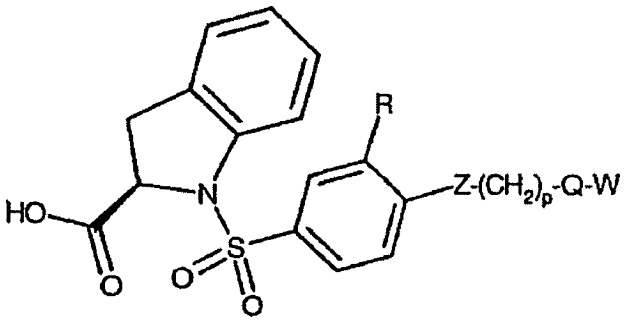
E. (R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure

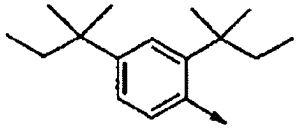
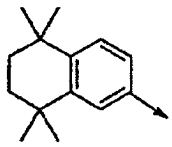
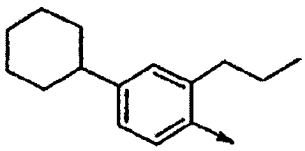
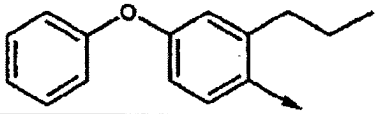
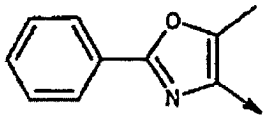
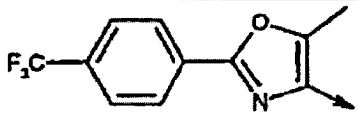
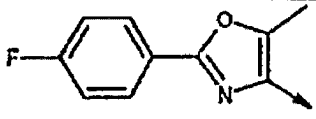
[0143] Eine Lösung der Titelverbindung D, nämlich (R)-1-(4-Mercaptobenzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure (0,56 g, 1,67 mmol) in Dioxan (8 ml) wird bei Raumtemperatur mit 1N wässrigem Natriumhydroxid (3,4 ml) und Wasser (2 ml) versetzt. Die erhaltene Lösung wird tropfenweise mit einer Lösung von 4-Chlormethyl-5-methyl-2-phenyloxazol (0,423 g, 2,04 mmol) in Dioxan (4 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h gerührt und dann unter Vakuum nahezu zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, die wässrige Phase mit Ether gewaschen, worauf das ganze mit 2N wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert und dann in Ethylacetat extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird unter Vakuum eingeengt und über Nacht bei Hochvakuum getrocknet, wodurch sich 0,68 g (R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure als eine gummiartige Mas-

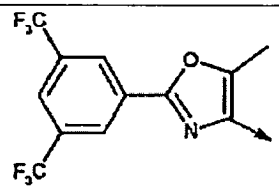
se ergeben: $[M-1]^-$ = 504,9.

Beispiel 4

[0144] In Analogie zum Beispiel 1 werden die folgenden Verbindungen hergestellt durch Behandlung der Titelverbindung C von Beispiel 1 mit dem geeigneten Alkylierungsmittel oder durch Befolgung des in den Beispielen 2 oder 3 beschriebenen Protokolls.

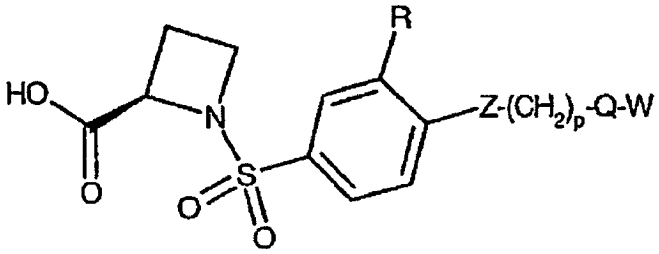


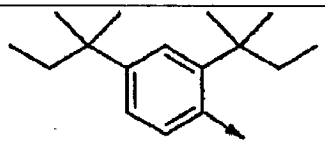
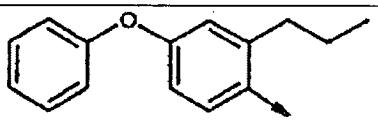
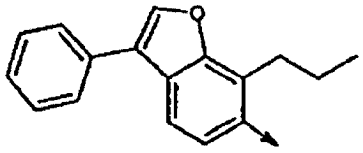
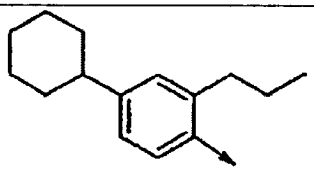
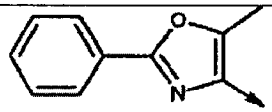
Verbindung	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
4-1	H	O	5	O		620,1 $[M-1]^-$
4-2	H	O	4	O	wie oben	606,48 $[M-1]^-$
4-3	H	O	3	O	wie oben	592,21 $[M-1]^-$
4-4	H	O	2	O	wie oben	578,18 $[M-1]^-$
4-5	H	O	3	O		562,20 $[M-1]^-$
4-6	Cl	O	3	O	wie oben	596,10 $[M-1]^-$
4-7	OMe	O	3	O	wie oben	594,37 $[M+1]^+$
4-8	H	O	3	O		576,15 $[M-1]^-$
4-9	H	O	4	O		600,21$[M-1]^-$
4-10	MeO	O	3	O	wie oben	616,30 $[M-1]^-$
4-11	Cl	O	3	O	wie oben	620,10 $[M-1]^-$
4-12	n-Pr	O	3	O	wie oben	
4-13	H	O	2	O	wie oben	591,3 $[M+1]^+$
4-14	H	O	2	eine Bindung		503,10 $[M-1]^-$
4-15	Cl	O	2	eine Bindung	wie oben	537,0 $[M-1]^-$
4-16	MeO	O	1	eine Bindung	wie oben	520,99 $[M+1]^+$
4-17	Cl	O	1	eine Bindung	wie oben	525,04 $[M+1]^+$
4-18	n-Pr	O	1	eine Bindung	wie oben	533,10 $[M+1]^+$
4-19	H	O	1	eine Bindung		559,10 $[M+1]^+$
4-20	H	S	1	eine Bindung	wie oben	575,29 $[M+1]^+$
4-21	H	O	1	eine Bindung		507,0 $[M-1]^-$
4-22	H	S	1	eine Bindung	wie oben	525,36 $[M+1]^+$

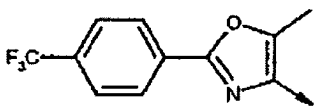
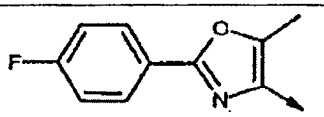
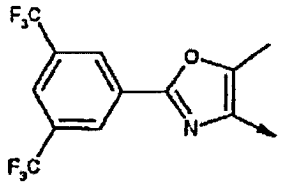
4-23	H	O	1	eine Bindung		626,94 $[M+1]^+$
4-24	H	S	1	eine Bindung	wie oben	642,90 $[M+1]^+$

Beispiel 5

[0145] Die folgenden Verbindungen werden in Analogie zu den vorherigen Beispielen herstellt:

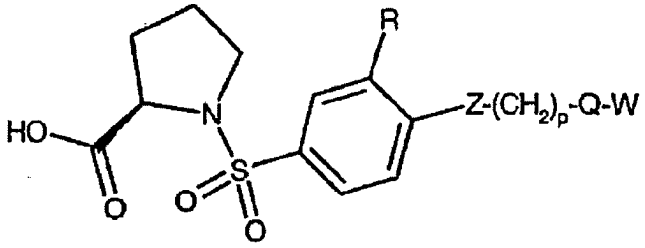


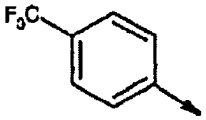
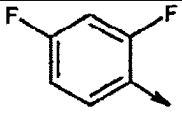
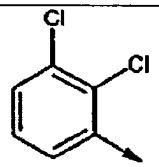
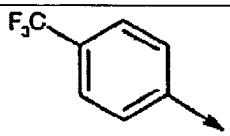
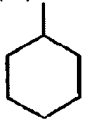
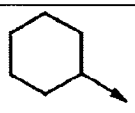
Verbindung	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
5-1	H	O	5	O		557,97 $[M-1]^-$
5-2	H	O	4	O	wie oben	544,28 $[M-1]^-$
5-3	H	O	3	O	wie oben	529,97 $[M-1]^-$
5-4	H	O	2	O	wie oben	516,29 $[M-1]^-$
5-5	H	O	4	O		540,07 $[M+1]^+$
5-6	H	O	3	O	wie oben	526,24 $[M+1]^+$
5-7	H	O	3	O		548,18 $[M-1]^-$
5-8	H	O	3	O		514,2 $[M-1]^-$
5-9	H	O	2	eine Bindung		441,16 $[M-1]^-$
5-10	H	O	1	eine Bindung	wie oben	427,11 $[M-1]^-$

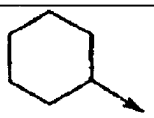
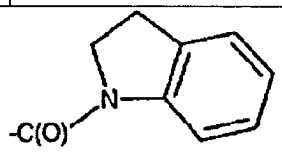
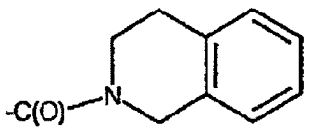
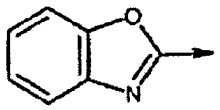
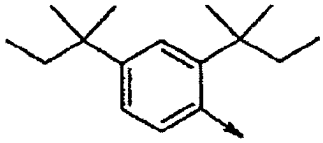
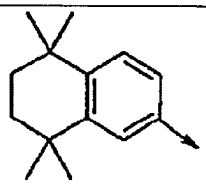
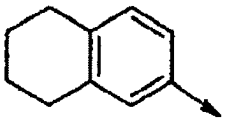
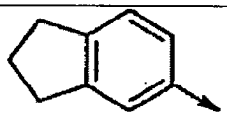
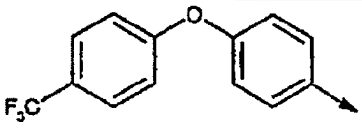
5-11	H	O	1	eine Bindung		497,0 $[M+1]^+$
5-12	H	O	1	eine Bindung		445,0 $[M-1]^-$
5-13	H	O	1	eine Bindung		562,98 $[M-1]^-$

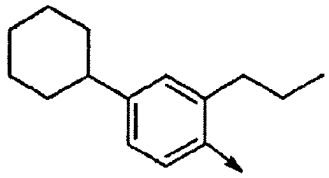
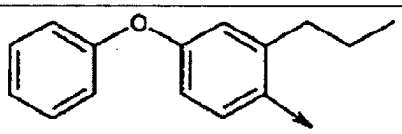
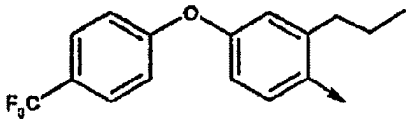
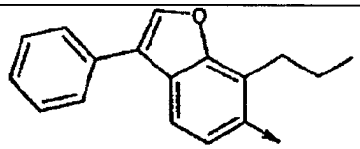
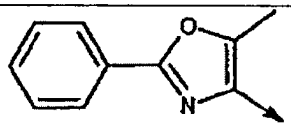
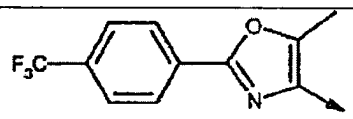
Beispiel 6

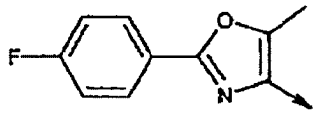
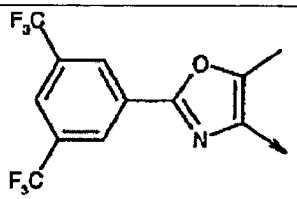
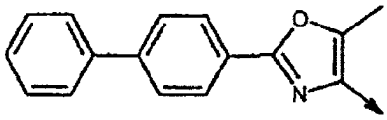
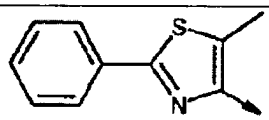
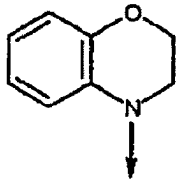
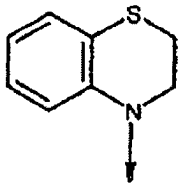
[0146] Die folgenden Verbindungen werden in Analogie zu den vorhergehenden Beispielen oder unter Anwendung von hierin beschriebenen Verfahren hergestellt:



Verbindung	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]
6-1	H	-C(O)NH-	1	eine Bindung		455,22 $[M-1]^-$
6-2	H	eine Bindung	2	-C(O)NH-		439,04 $[M+1]^+$
6-3	H	eine Bindung	2	-C(O)NH-		471,47 $[M+1]^+$
6-4	H	eine Bindung	2	-C(O)NH-		471,19 $[M+1]^+$
6-5	H	eine Bindung	2	-C(O)N- 		489,24 $[M-1]^-$

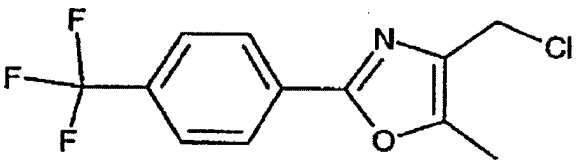
6-6	H	eine Bindung	2	-C(O)NMe-		421,1 $[M-1]^-$
6-7	H	eine Bindung	2			427,18 $[M-1]^-$
6-8	H	eine Bindung	2			441,15 $[M-1]^-$
6-9	H	O	2	-NMe-		443,96 $[M-1]^-$
6-10	H	O	5	O		572,39 $[M-1]^-$
6-11	H	O	4	O	wie oben	558,43 $[M-1]^-$
6-12	H	O	3	O	wie oben	544,2 $[M-1]^-$
6-13	H	O	2	O	wie oben	530,34 $[M-1]^-$
6-14	H	O	3	O		516,2 $[M+1]^+$
6-15	MeO	O	3	O	wie oben	546,38 $[M+1]^+$
6-16	Cl	O	3	O	wie oben	550,1 $[M+1]^+$
6-17	n-Pr	O	3	O	wie oben	558,46 $[M+1]^+$
6-18	H	O	2	O	wie oben	502,0 $[M+1]^+$
6-19	H	O	3	O		460,2 $[M+1]^+$
6-20	H	O	3	O		446,2 $[M+1]^+$
6-21	H	O	3	O		566,0 $[M+1]^+$

6-22	H	O	3	O		528,28 $[M-1]^-$
6-23	H	O	4	O		554,13 $[M+1]^+$
6-24	H	O	3	O	wie oben	540,07 $[M+1]^+$
6-25	MeO	O	3	O	wie oben	570,06 $[M+1]^+$
6-26	Cl	O	3	O	wie oben	572,27 $[M+1]^+$
6-27	n-Pr	O	3	O	wie oben	582,20 $[M+1]^+$
6-28	H	O	2	O	wie oben	526,20 $[M+1]^+$
6-29	H	S	3	O	wie oben	554,1 $[M-1]^-$
6-30	H	S	2	O	wie oben	540,2 $[M-1]^-$
6-31	H	eine Bindung	3	O	wie oben	524,0 $[M+1]^+$
6-32	H	O	3	O		608,0 $[M+1]^+$
6-33	H	O	2	O	wie oben	594,0 $[M+1]^+$
6-34	H	O	3	O		562,39 $[M-1]^-$
6-35	Cl	O	3	O	wie oben	598,29 $[M+1]^+$
6-36	H	O	2	eine Bindung		455,14 $[M-1]^-$
6-37	MeO	O	2	eine Bindung	wie oben	487,10 $[M+1]^+$
6-38	Cl	O	2	eine Bindung	wie oben	491,2 $[M+1]^+$
6-39	H	O	1	eine Bindung	wie oben	441,09 $[M-1]^-$
6-40	MeO	O	1	eine Bindung	wie oben	473,10 $[M+1]^+$
6-41	Cl	O	1	eine Bindung	wie oben	477,0 $[M+1]^+$
6-42	n-Pr	O	1	eine Bindung	wie oben	484,93 $[M+1]^+$
6-43	H	S	2	eine Bindung	wie oben	471,0 $[M-1]^-$
6-44	H	S	1	eine Bindung	wie oben	459,0 $[M+1]^+$
6-45	H	O	2	eine Bindung		522,95 $[M-1]^-$

6-46	H	O	1	eine Bindung	wie oben	511,0 $[M+1]^+$
6-47	H	S	1	eine Bindung	wie oben	527,1 $[M+1]^+$
6-48	H	O	1	eine Bindung		459,10 $[M-1]^-$
6-49	H	S	1	eine Bindung	wie oben	477,10 $[M+1]^+$
6-50	H	O	1	eine Bindung		577,01 $[M-1]^-$
6-51	H	S	1	eine Bindung	wie oben	593,29 $[M-1]^-$
6-52	H	O	1	eine Bindung		517,0 $[M-1]^-$
6-53	H	O	1	eine Bindung		
6-54	H	S	2	eine Bindung	wie oben	
6-55	H	S	1	eine Bindung	wie oben	
6-56	H	O	2	eine Bindung		431,08 $[M-1]^-$
6-57	H	O	2	eine Bindung		447,07 $[M-1]^-$

Beispiel 7

4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol



A. 4,5-Dimethyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol-3-oxidhydrochloridsalz

[0147] In eine Lösung von 4-Trifluormethylbenzaldehyd (400,0 g, 2,3 mol) und 2,3-Butandionmonoxim (212 g, 2,055 mol) in 800 ml Eisessigsäure von 2 bis 5 °C wird langsam während 1,5 h Chlorwasserstoffgas (250 g) eingeleitet. Sodann wird das Gemisch bei der gleichen Temperatur eine weitere Stunde gerührt. Hierauf erfolgt ein Zusatz von 3,75 l an t-Butylmethylether, während die Temperatur auf 5 bis 25 °C gehalten wird, wobei der Zusatz der ersten 400 ml exotherm verläuft. Die erhaltene Suspension wird 30 min gerührt, worauf auf 10 °C abgekühlt wird und die Feststoffe durch Filtration gesammelt werden. Der Filterkuchen wird mit 500 ml t-Butyl-

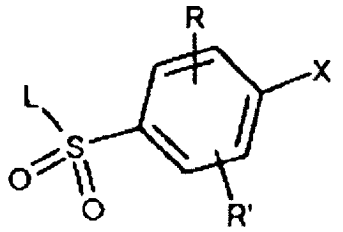
methylether gewaschen und während 18 h bei 55 bis 60 °C (20 mbar) getrocknet, wodurch sich 550 g (Ausbeute 91 %) an 4,5-Dimethyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol-3-oxidhydrochloridsalz mit einem Schmelzpunkt von 182 bis 184 °C (unter Zersetzung) ergeben.

B. 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol

[0148] Die Suspension der Titelverbindung A, nämlich 4,5-Dimethyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol-3-oxidhydrochlorid (500 g, 1,70 mol) in 4,06 l Acetonitril wird während 15 min bei Raumtemperatur gerührt, auf 10 °C abgekühlt und während einer Zeitdauer von 30 min bei 15 °C mit 491 g (3,17 mol) $POCl_3$ versetzt. Die Suspension wird während 16 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Gemisch auf 10 °C gekühlt und dann langsam mit 6 l Wasser versetzt wird, wobei die ersten 400 ml der Zugabe von Wasser sehr exotherm verlaufen. Sodann wird die Suspension während 6 h bei Raumtemperatur weiter gerührt, worauf die Feststoffe durch Filtration gesammelt, mit 2 l Wasser gewaschen und bei 50 °C (20 mbar) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird, wodurch man zu 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol als einen weißen Feststoff gelangt (400 g, Ausbeute 85 %), Smp. 97 bis 98°C.

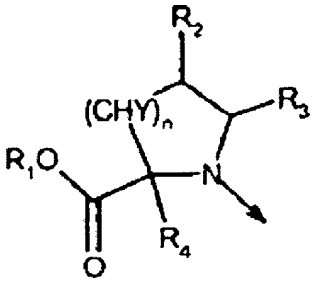
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel

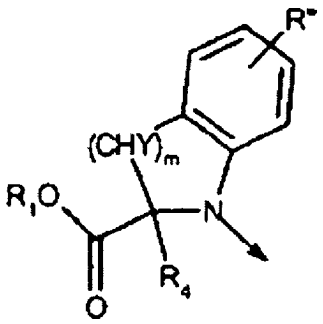


(I)

worin L für den folgenden Rest steht



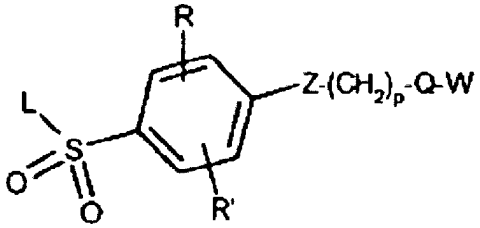
worin
R_1 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht,
R_2 für Wasserstoff, Hydroxy, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Alkylthio, Arylthio oder Aralkylthio steht,
R_3 für Wasserstoff oder Aryl steht, oder
R_2 und R_3 kombiniert für Alkylen stehen, und zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden,
n für 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht, oder
Y und R_2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern n für 1 steht,
R_4 für Wasserstoff steht, oder
R_4 und R_5 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern n für 1 steht, und R_2 und R_3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, oder
worin L für den folgenden Rest steht



worin R_1 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Cycloalkyl steht,
R'' für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Halogen steht,
m für eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht,
R_4 für Wasserstoff steht, oder
R_4 und Y zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Bindung bilden, sofern m für 1 steht,
R und R' unabhängig für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy, Aralkyl oder Heteroaralkyl stehen, oder
R und R' kombiniert für eine Methylendioxygruppe stehen, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die jeweils zueinander benachbart sind, oder
R und R' zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen optional substituierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder heteroaromatischen Ring bilden, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die zueinander benachbart sind, oder
R-C und R'-C unabhängig durch Stickstoff ersetzt sein können,
X für $-Z-(CH_2)_p-Q-W$ steht, worin Z eine Bindung, O, S, -C(O)- oder $-C(O)NR_5-$ ist, worin
R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht,
p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für $-O(CH_2)-$ oder $-S(CH_2)_r-$ steht, worin r für 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 steht, oder
Q für $-O(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}O-$, $S(CH_2)_{1-8}S-$, -C(O)- oder $-C(O)NR_6-$ steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
Q für $-NR_6-$, $-NR_5C(O)-$, $-NR_5C(O)NH-$ oder $-NR_5C(O)O-$ steht, sofern p nicht 1 ist,
W für Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 12-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon,
worin sich
optional substituiertes Alkyl bezieht auf unsubstituierte oder substituierte geradkettige oder verzweigtkettige Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, die optional durch ein oder mehr Gruppen substituiert sind, die ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Cycloalkyl, Alkanoyl, Alkoxy, Alkyloxyalkoxy, Alkanoyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Thiol, Alkylthio, Alkylthiono, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Sulfonamido, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkoxy, Guanidin und Heterocyclyl,
Niederalkyl auf Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen bezieht,
Alkylen auf eine geradkettige Brücke mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bezieht, die durch Einzelbindungen verbunden ist und substituiert sein kann mit 1 bis 3 Niederalkylgruppen oder Alkoxygruppen,
Cycloalkyl auf optional substituierte monocyclische, bicyclische oder tricyclische Kohlenwasserstoffgruppen mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bezieht, die optional substituiert sein können durch ein oder mehr Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Oxo, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido und Heterocyclyl,
Aryl auf monocyclische oder bicyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppen mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringteil bezieht, wie Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Biphenyl und Diphenyl, wobei jede dieser Gruppen optional substituiert sein kann durch ein bis vier Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Halogen, Hydroxy, Alkoxy, Alkanoyl, Alkanoyloxy, optional substituiertem Amino, Thiol, Alkylthio, Nitro, Cyano, Carboxy, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylthiono, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Sulfonamido und Heterocyclyl,
Heterocyclyl oder Heterocyclo auf eine optional substituierte vollständig gesättigte oder ungesättigte aromati-

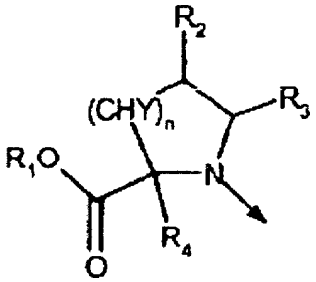
sche oder nicht aromatische cyclische Gruppe bezieht, die für ein 4- bis 7-gliedriges monocyclisches, 7- bis 12-gliedriges bicyclisches oder 10- bis 15-gliedriges tricyclisches Ringsystem steht, das an wenigstens einem Heteroatom im wenigstens ein Kohlenstoffatom enthaltenden Ring optional substituiert ist mit 1, 2 oder 3 der folgenden Substituenten
(a) Alkyl,
(b) Hydroxy (oder geschütztes Hydroxy),
(c) Halogen,
(d) Oxo (nämlich = O),
(e) optional substituiertes Amino, Alkylamino oder Dialkylamino,
(f) Alkoxy,
(g) Cycloalkyl,
(h) Carboxy,
(i) Heterocyclooxy,
(j) Alkoxycarbonyl, wie unsubstituiertes Niederalkoxycarbonyl,
(k) Mercapto,
(l) Nitro,
(m) Cyano,
(n) Sulfonamido, Sulfonamidoalkyl, Sulfonamidoaryl oder Sulfonamidodialkyl,
(o) Aryl,
(p) Alkylcarbonyloxy,
(q) Arylcarbonyloxy,
(r) Arylthio,
(s) Aryloxy,
(t) Alkylthio,
(u) Formyl,
(v) Carbamoyl,
(w) Aralkyl oder
(x) Aryl, das substituiert ist mit Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Halogen, oder
die Verbindung 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (IA)



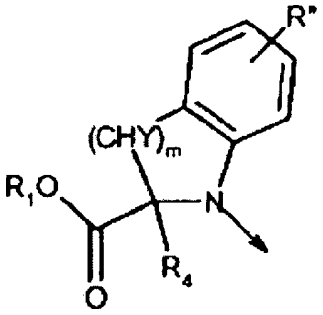
(IA)

worin L für den folgenden Rest steht



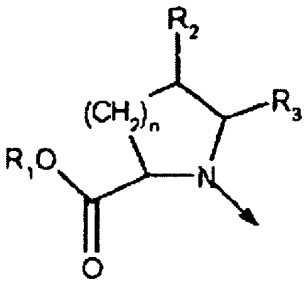
worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R_2 und R_3 Wasserstoff sind, oder
R_2 und R_3 kombiniert für Alkylen stehen und zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Ring bilden,
n für 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht,
Y für Wasserstoff steht,

R_4 für Wasserstoff steht oder
L für einen Rest der folgenden Formel steht

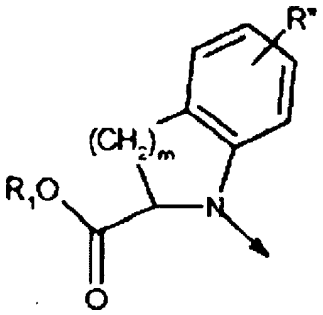


worin R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R" für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Alkoxy oder Halogen steht,
m ein ganze Zahl von 1 oder 2 ist,
Y für Wasserstoff steht,
R_4 für Wasserstoff steht,
R und R' unabhängig für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy stehen, oder
R und R' kombiniert zusammen eine Methylendioxygruppe bilden, mit der Maßgabe, dass R und R' an Kohlenstoffatome gebunden sind, die zueinander benachbart sind,
Z für eine Bindung, O, S oder -C(O)NR_5- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht, p für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für -O(CH_2)- oder -S(CH_2)- steht, worin r für 0 steht, oder
Q für -C(O)- oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, mit der Maßgabe, dass p nicht 1 ist,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin L für einen Rest der folgenden Formel steht

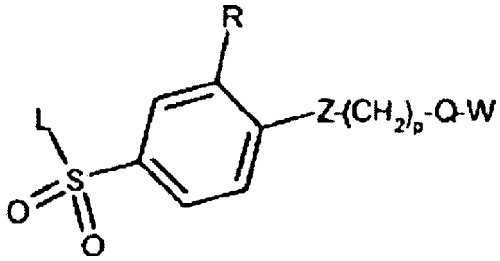


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen,
n für 0 oder eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht, oder worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht,



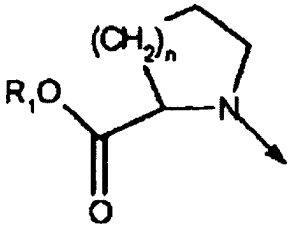
worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R'' für Wasserstoff steht,
m für eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
R' für Wasserstoff steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O, S oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht, mit der Maßgabe, dass p nicht für 1 steht,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

4. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel (IB)

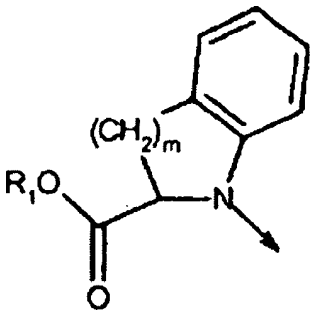


(IB)

worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht

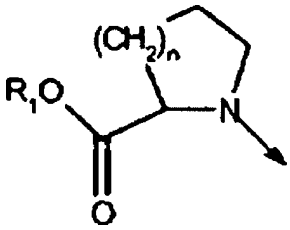


worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
n für 0 oder 1 steht, oder
L für einen Rest der folgenden Formel steht



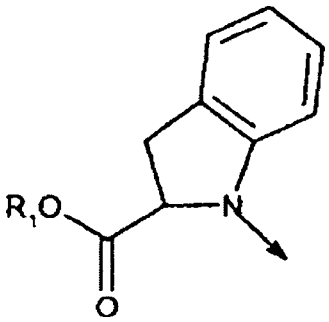
worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
m für 1 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O, S oder -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für Wasserstoff, optional substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl steht, oder
Q für -NR_6-, -NR_5C(O)NH- oder -NR_5C(O)O- steht, worin R_5 für Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl steht, mit der Maßgabe, dass p nicht für 1 steht,
W für Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin
L für einen Rest der folgenden Formel steht



worin
R_1 für Wasserstoff steht und
n für 0 oder 1 steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

6. Verbindung nach Anspruch 4, worin L für einen Rest der folgenden Formel steht,



worin
R_1 für Wasserstoff steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,
p für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht,
Q für eine Bindung steht, mit der Maßgabe, dass Z keine Bindung ist, wenn p für 1 steht, oder
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

7. Verbindung nach Anspruch 4, worin das Asymmetriezentrum im Rest L die (R)-Konfiguration hat, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon.

8. Verbindung nach Anspruch 4, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für 2 steht,
Q für -NR_6- steht, worin R_6 für Niederalkyl steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

10. Verbindung nach Anspruch 4, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung steht,
p für 2 steht,
Q für -C(O)NR_6- steht, worin R_6 für optional substituiertes Alkyl steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht, oder
W und R_6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 9- bis 10-gliedrigen bicyclischen Ring bilden, der optional substituiert sein kann oder ein weiteres Heteroatom enthalten kann, das aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt ist,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

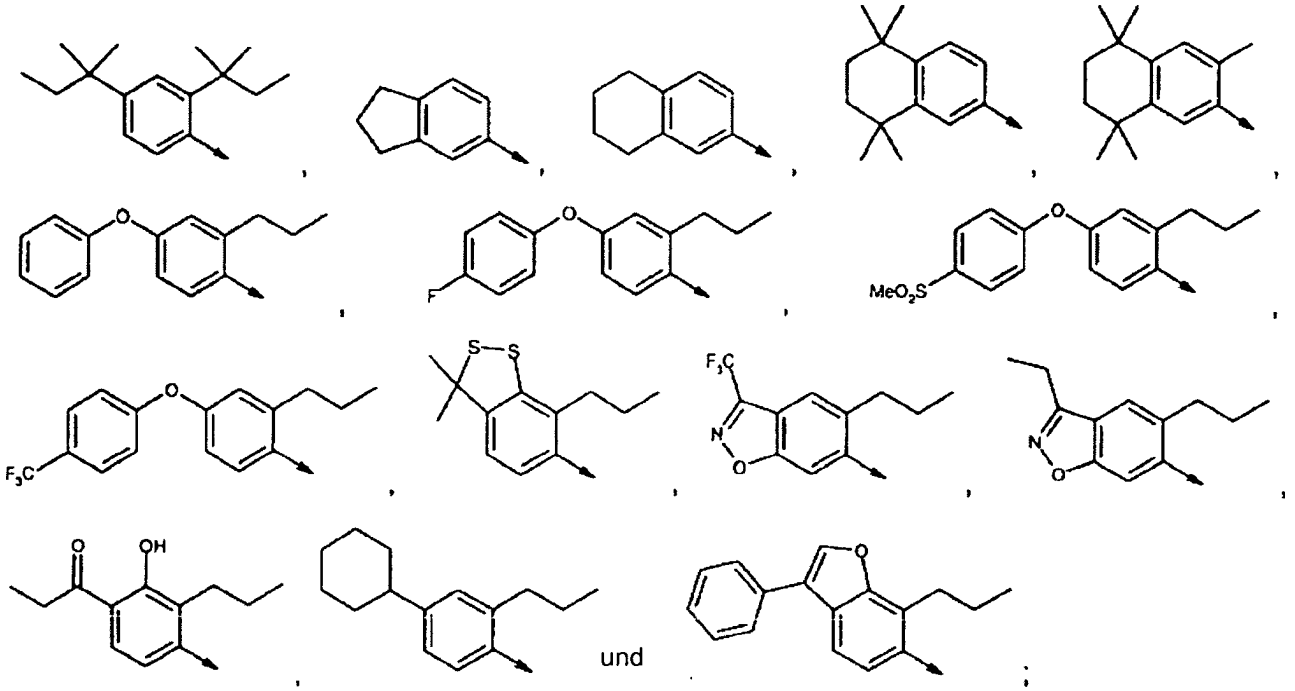
11. Verbindung nach Anspruch 10, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

12. Verbindung nach Anspruch 4, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für eine Bindung, O oder S steht,

p für eine ganze Zahl von 2 oder 3 steht,
Q für O oder S steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

13. Verbindung nach Anspruch 12, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

14. Verbindung nach Anspruch 12, worin
W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

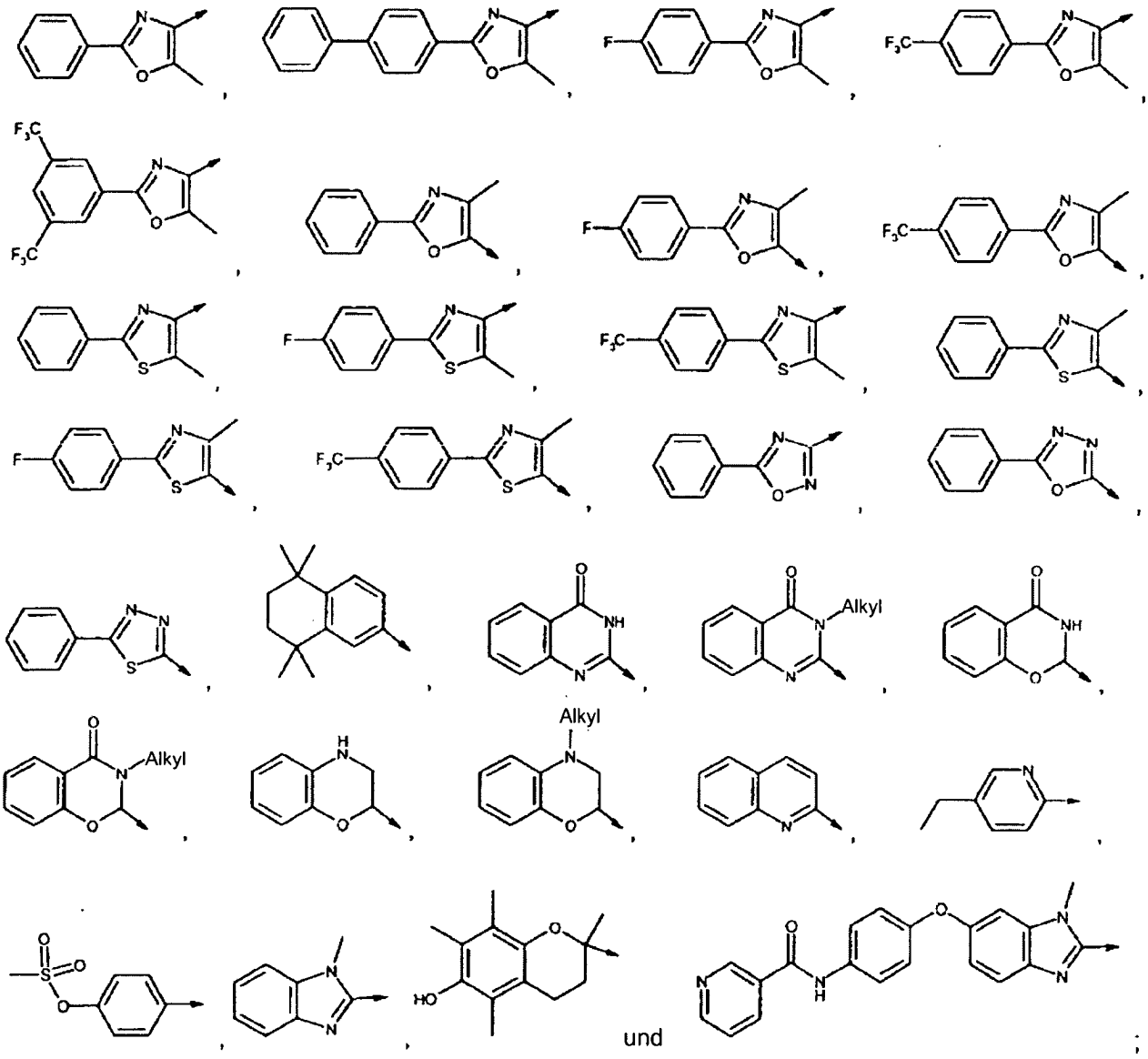


oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

15. Verbindung nach Anspruch 4, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für eine ganze Zahl von 1 oder 2 steht,
Q für eine Bindung steht,
W für Aryl oder Heterocyclyl steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

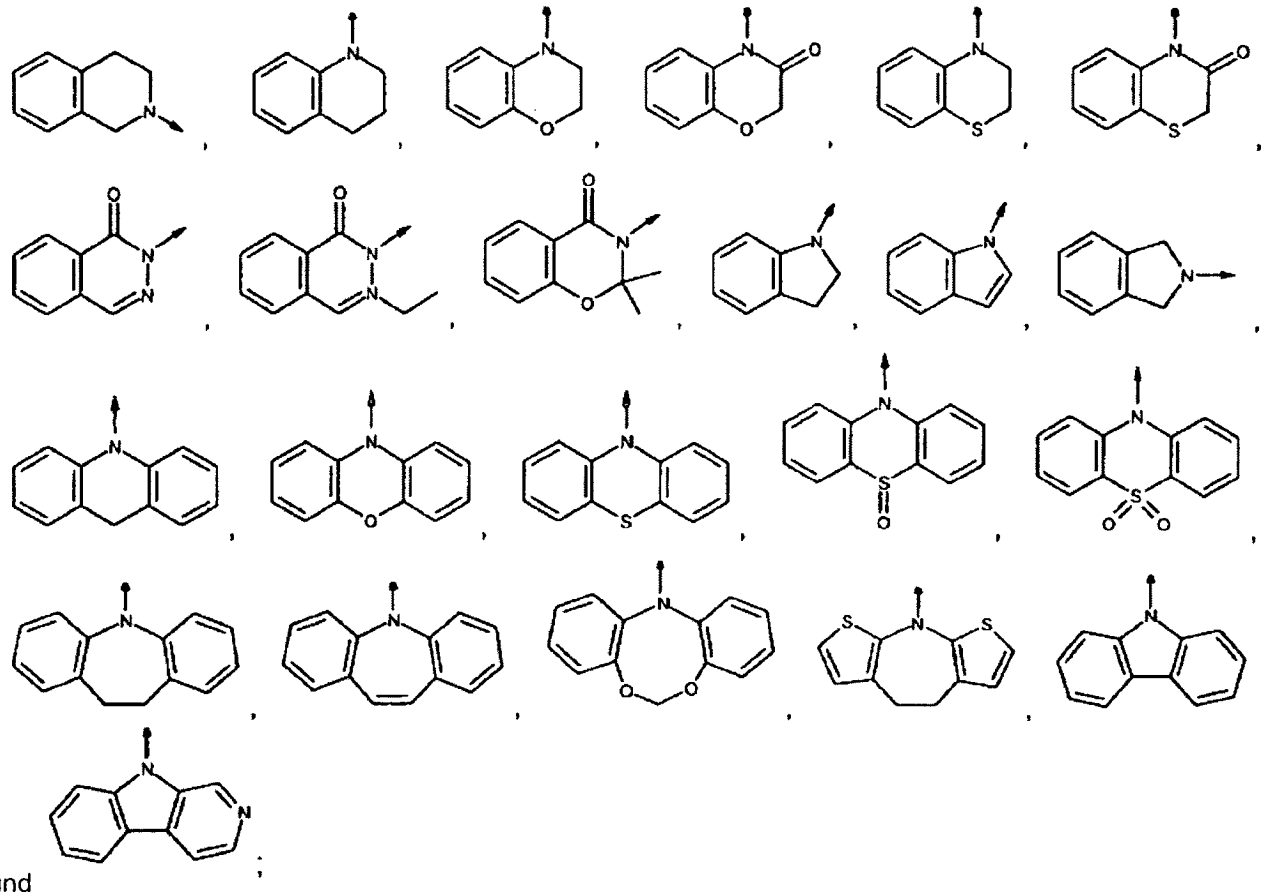
16. Verbindung nach Anspruch 15, worin
R für Wasserstoff, Chlor, n-Propyl oder Methoxy steht,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

17. Verbindung nach Anspruch 15, worin W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

18. Verbindung nach Anspruch 15, worin
R_1 für Wasserstoff oder optional substituiertes Alkyl steht,
R für Wasserstoff, Halogen, optional substituiertes C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy steht,
Z für O oder S steht,
p für 2 steht,
Q für eine Bindung steht,
W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus



und

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

19. Verbindung nach Anspruch 1, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)butoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-azetidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-butoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-(4-{3[2-Propyl-4-(4-trifluormethylphenoxy)-phenoxy]-propoxy)-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R) 1-(4-{2-[2-Propyl-4-(4-trifluormethylphenoxy)-phenoxy]-ethoxy}-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure
(R)-1-{3-Chlor-4[3-(4-phenoxy-2-propyphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-3-propylbenzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Methoxy-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Chlor-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-3-propylbenzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,

(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyoxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Chlor-4[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}pyrrolidin-2-carbonsäure
(R)-1-(4-{2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzolsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[4-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-butoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[3-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Phenoxy-2-propylphenoxy)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Methoxy-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{3-Chlor-4-[3-(4-phenoxy-2-propylphenoxy)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethyiphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy}-benzolsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Methoxy-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[3-Chlor-4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-3-propylbenzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-[4-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethylsulfanyl)-benzolsulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzosulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure und
(R)-1-{3-Chlor-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}pyrrolidin-2-carbonsäure,
(R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure,
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein optisches Isomer hiervon, oder ein Gemisch von optischen Isomeren hiervon.

20. Verbindung nach Anspruch 1, die ist (R)-1-{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl-methoxy]-benzolsulfonyl}-2,3-dihydro-1H-indol-2-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, oder ein Enantiomer hiervon, oder ein Gemisch von Enantiomeren hiervon.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Verwendung als ein Arzneimittel.

22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Aktivierung von durch einen Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR).

23. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prävention von Zuständen, die durch PPARs mediiert werden.

24. Verwendung nach Anspruch 23, worin der durch PPARs mediierte Zustand ausgewählt ist aus Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterämie, Atherosklerose, Hypertriglyceridämie, Herzversagen, Myokardin-

farkt, Vaskularkrankheiten, Kardiovaskularkrankheiten, Hypertension, Obesität, Inflammation, Arthritis, Krebs, Alzheimer-Krankheit, Hautstörungen, Respirationskrankheiten, ophthalmischen Störungen, inflammatorischen Darmkrankheiten, ulzerativer Colitis, Crohn-Krankheit und Zuständen, bei denen eine verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie und Insulinresistenz involviert sind.

25. Verwendung nach Anspruch 24, worin der Zustand, bei dem eine verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie und Insulinresistenz involviert sind, Diabetes Typ 1, Diabetes Typ 2 oder Syndrom X ist.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 23 bis 25, worin die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 verabreicht wird in Kombination mit einer therapeutisch effektiven Menge eines Insulins, Insulinderivats oder Insulinmimetikums, Insulinsekretagogs, Rezeptorligands für insulinotropen Sulfonylharnstoff, Insulinsensitizers, Biguanids, alpha-Glucosidaseinhibitors, GLP-1, GLP-1 Analogon oder Mimetikum, DPPIV Inhibitors, HMG-CoA Reduktaseinhibitors, Squalensynthaseinhibitors, FXR Liganden, LXR Liganden, Cholestyramins, Fibrats, einer Nicotinsäure oder von Aspirin.

27. Verwendung nach Anspruch 26, worin die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 verabreicht wird in Kombination mit einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung, die ausgewählt ist aus Insulin, Glipizid, Amaryl, Nateglinid, Repaglinid, Metformin, Acarbose, GLP-1, Exendin-4, Isoleukin-Thiazolidid, DPP728, LAF237, Lovastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Mevastatin, Velostatin, Fluvastatin, Dalvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluindostatin, Rivastatin, Nicotinsäure und Aspirin.

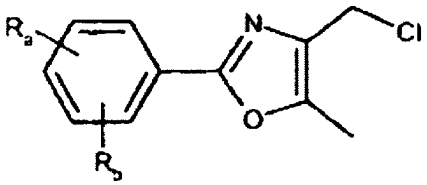
28. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 in Kombination mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Trägern.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge Insulin, Insulinderivat, Insulinmimetikum, Insulinsekretagogen, einem Rezeptorligand für insulinotropen Sulfonylharnstoff, Insulinsensitizer, Biguanid, Alpha-Glucosidaseinhibitor, GLP-1, GLP-1 Analogon oder Mimetikum, DPPIV Inhibitor, HMG-CoA Reduktaseinhibitor, Squalensynthaseinhibitor, FXR Ligand, LXR Ligand, Cholestyramin, Fibraten, Nicotinsäure oder Aspirin.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung, die ausgewählt ist aus Insulin, Glipizid, Amaryl, Nateglinid, Repaglinid, Metformin, Acarbose, GLP-1, Exendin-4, Isoleukin-Thiazolidid, DPP728, LAF237, Lovastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Mevastatin, Velostatin, Fluvastatin, Dalvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluindostatin, Rivastatin, Nicotinsäure und Aspirin.

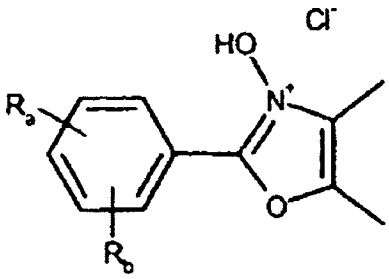
31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 29 oder 30 für die Behandlung von Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterämie, Atherosklerose, Hypertriglyceridämie, Herzversagen, Myokardinfarkt, Vaskularkrankheiten, Kardiovaskularkrankheiten, Hypertension, Obesität, Syndrom X, Inflammation, Arthritis, Krebs, Alzheimer-Krankheit, Hautstörungen, Respirationskrankheiten, ophthalmischen Störungen, inflammatorischen Darmkrankheiten, ulzerativer Colitis und Crohn-Krankheit, verminderte Glucosetoleranz, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Diabetes Typ 1 und Diabetes Typ 2.

32. Verfahren zur Herstellung von Alkylierungsmitteln der Formel (VIIa)



(VIIa)

worin R_a und R_b unabhängig für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Aryl stehen, wobei dieses Verfahren umfasst eine Behandlung einer Verbindung der Formel VIIb



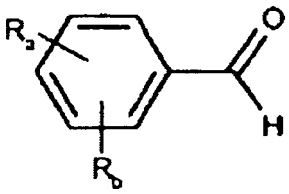
(VIIb)

worin R_a und R_b die für die Formel VIIa definierten Bedeutungen haben, mit einem Chlorierungsmittel in Acetonitril.

33. Verfahren nach Anspruch 32, worin das Chlorierungsmittel Phosphoroxychlorid ist.

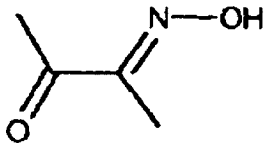
34. Verfahren nach Anspruch 32, worin das Alkylierungsmittel der Formel VIIa 4-Chlormethyl-5-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-oxazol ist.

35. Verfahren nach Anspruch 32, worin die Verbindung der Formel VIIb hergestellt wird durch Kondensation eines Aldehyds der Formel VIIc



(VIIc)

worin R_a und R_b die für die Formel VIIa definierten Bedeutungen haben, mit 2,3-Butadionmonooxim der Formel VIId



(VIId)

in Gegenwart eines sauren Katalysators und eines organischen Lösemittels unter Erhalt von Verbindungen der Formel VIIb.

36. Verfahren nach Anspruch 35, worin der saure Katalysator gasförmige Chlorwasserstoffsäure und das organische Lösemittel Eisessigsäure ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen