

Beschreibung

CARBONSÄUREDERIVATE MIT EINEM OXAZOLO [4, 5 - C] PYRIDINRING

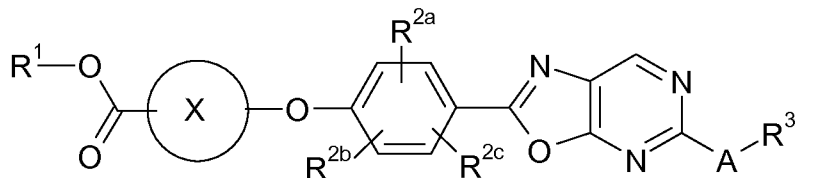
- 5 Die Erfindung betrifft Cycloalkyloxy-Carbonsäurederivate, sowie deren physiologisch akzeptable Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (siehe WO2009/154775), die zur Behandlung multipler Sklerose geeignet sind. Die
10 Wirkungsweise dieser Verbindungen besteht darin, durch Aktivierung des EDG-1 Rezeptors eine Desensitisierung des EDG-1 Signalweges zu verursachen (sog. Superagonismus), der dann einem funktionellen Antagonismus des EDG-1-Signalweges gleichkommt. Systemisch bedeutet das, daß vor allem auf Lymphozyten der EDG-1 Signalweg dauerhaft unterdrückt wird, wodurch diese
15 Zellen nicht mehr chemotaktisch dem S1P Gradienten zwischen Blut und Lymphflüssigkeit folgen können. Dies bedingt, dass die betroffenen Lymphozyten nicht mehr das sekundäre lymphatische Gewebe verlassen können (verstärktes Homeing) und die Zahl der frei zirkulierenden Lymphozyten im Plasma stark gesenkt wird. Dieser Mangel an Lymphozyten im Plasma (Lymphopenie) bewirkt eine
20 Immunsuppression, die zwingend für den Wirkmechanismus der in WO 2009/154775 beschriebenen EDG-1-Rezeptor-Modulatoren erforderlich ist.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die
25 Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die spezifisch zur Wundheilung und insbesondere zur Behandlung von Wundheilungsstörungen von Diabetes Patienten geeignet sind. Weiter war es wünschenswert Verbindungen zur Verfügung zustellen, die zur Behandlung des Diabetische Fußsyndroms (DFS) geeignet sind.

Weiter war es wünschenswert eine wiederholbare Aktivierung des EDG-1-Rezeptor
30 Signalweges zu erreichen, was damit pharmakologisch eine persistente Aktivierung des EDG-1 Signalweges ermöglicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkyloxy-Carbonsäurederivate der Formel I.



5 worin A, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³ und X wie nachstehend definiert sind.

Der Wirkmechanismus der Verbindungen der Formel I beruht also nicht auf Desensitisierung des EDG-1-Signalweges und steht somit dem in WO 2009/154775 beschriebenen Wirkmechanismus diametral gegenüber. Die Erfindung betrifft ferner
 10 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung, insbesondere als Wirkstoff in Pharmazeutika, und pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten.

Patienten mit Diabetes haben gegenüber gesunden Menschen eine verzögerte Wundheilung und eine erhöhte Infektionsrate, vor allem bei länger währender
 15 Hyperglykämie, zum Beispiel hervorgerufen durch eine schlechte Blutzuckereinstellung. Zu den Ursachen gehören Durchblutungsstörungen, vor allem im Bereich der kleinen Gefäße, die zu einer verschlechterten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Gewebes führen. Außerdem besteht eine verminderte Zellteilungs- und Zellmigrationsrate von Keratinozyten, Fibroblasten und dermalen
 20 Endothelzellen. Zusätzlich ist die Aktivität verschiedener Abwehrzellen (Granulozyten) mit reduzierter Phagozytose (Aufnahme und Zerstörung von Bakterien) eingeschränkt. Auch die Funktion der Antikörper (Immunglobuline) gegen Bakterien ist bei hohen Blutzuckerwerten eingeschränkt. Dementsprechend müssen Wunden und Infektionen bei Diabetes-Patienten besonders versorgt werden.

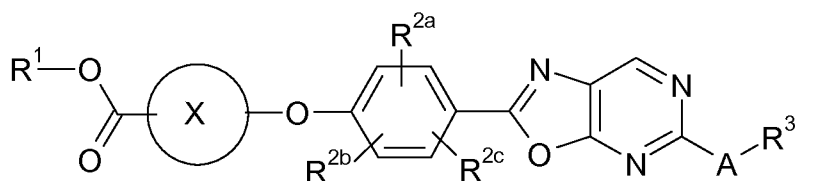
25 Der Edg-1-Rezeptor gehört zur Familie der Edg-Rezeptoren (Edg = Endothelial Differentiation Gene) von gegenwärtig acht identifizierten GPCRs (G-Protein-gekoppelten Rezeptoren) der Klasse A. Diese Familie kann in Unterfamilien von durch Sphingosin-1-Phosphat (S1P) aktivierten Rezeptoren (fünf Mitglieder) und

durch Lysophosphatidsäure (LPA) aktivierte Rezeptoren (drei Mitglieder) unterteilt werden. Der endogene Ligand S1P ist ein pluripotentes Lysophospholipid, das durch Aktivierung von GPCRs aus der Edg-Rezeptorfamilie, nämlich Edg-1 (= S1P1), Edg-3 (= S1P3), Edg-5 (= S1P2), Edg-6 (= S1P4) und Edg-8 (S1P5), auf

- 5 verschiedene Zelltypen wirkt. Wenngleich S1P auch als intrazellulärer Botenstoff beschrieben wird, werden zahlreiche zelluläre Antworten von S1P über die Aktivierung von Edg-Rezeptoren - vermittelt werden. S1P wird durch die Enzymfamilie der Sphingosinkinasen (SPHK) erzeugt und durch verschiedene Phosphatasen oder Lyasen abgebaut.
- 10 Bekannte Indikationen von Edg-1-Rezeptor-Agonisten sind beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atherosklerose, Herzversagen, Cardioprotektion, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nierenerkrankungen und Atemwegserkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder ein physiologisch akzeptables Salz davon oder ein physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes,

20



worin

- 25 A ausgewählt ist aus NH, O und S;

X ist (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus (C₁-C₄)-Alkyl, Fluor und Hydroxy ausgewählt sind;

R^1 ausgewählt ist aus Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl und (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_zH_{2z-} , worin z aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;

- 5 R^{2a} , R^{2b} und R^{2c} sind unabhängig von einander ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyl-, (C_3-C_5) -Cycloalkyl- C_zH_{2z-} , (C_1-C_4) -Alkyloxy, (C_1-C_4) -Alkyl- $S(O)_m-$, Amino, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkyloxycarbonyl, Aminocarbonyl und Aminosulfonyl, wobei z aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;
- 10 R^3 ausgewählt ist aus (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u-} und Het- C_vH_{2v-} , worin u und v aus 1 und 2 ausgewählt sind, oder R^3 für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, steht,
- 15 wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C_1-C_4) -Alkylsubstituenten tragen können und ein oder zwei der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen können und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;
- 20 R^{31} ausgewählt ist aus Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkyloxy, Oxo, (C_1-C_4) -Alkyl- $S(O)_m-$, Amino, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di $((C_1-C_4)$ -alkyl)amino, (C_1-C_4) -Alkylcarbonylamino, (C_1-C_4) -Alkylsulfonylamino, Nitro, Cyano, (C_1-C_4) -Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C_1-C_4) -Alkylaminosulfonyl und Di $((C_1-C_4)$ -alkyl)aminosulfonyl;
- 25

Het für einen Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Heterocyclus steht, der 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthält, die unter N, O und S ausgewählt sind, und der über ein Ringkohlenstoffatom

30 gebunden ist, wobei der Rest eines Heterocyclus gegebenenfalls durch einen oder

mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

m aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;

5

wobei alle Cycloalkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

10

wobei alle Alkyl-, Alkandiyl-, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, Alkenyl-, Alkendiyl-, Alkiny- und Alkindiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sein können.

15

Strukturelemente wie Gruppen, Substituenten, Heteroringglieder, Zahlen oder andere Merkmale, beispielsweise Alkylgruppen, Gruppen wie R²² oder R³¹, Zahlen wie m, u und v, die in den Verbindungen der Formel I mehrmals vorkommen können, können
20 alle unabhängig voneinander eine beliebige der angegebenen Bedeutungen besitzen und in jedem Fall gleich oder voneinander verschieden sein. Beispielsweise können die Alkylgruppen in einer Dialkylaminogruppe gleich oder verschieden sein.

Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen können linear, d.h. geradkettig, oder verzweigt
25 sein. Dies gilt auch, wenn sie Teil anderer Gruppen, beispielsweise Alkyloxygruppen (= Alkoxygruppen, Alkyl-O-Gruppen), Alkyloxycarbonylgruppen oder alkylsubstituierter Aminogruppen, sind oder wenn sie substituiert sind. Je nach der jeweiligen Definition kann die Zahl der Kohlenstoffatome in einer Alkylgruppe 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 oder 1, 2, 3 oder 4 oder 1, 2 oder 3 betragen. Beispiele für Alkyl sind
30 Methyl, Ethyl, Propyl einschließlich n-Propyl und Isopropyl, Butyl, einschließlich n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl, Pentyl einschließlich n-Pentyl, 1-

- Methylbutyl, Isopentyl, Neopentyl und tert.-Pentyl und Hexyl einschließlich n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl und Isohexyl. Doppelbindungen und Dreifachbindungen in Alkenylgruppen und Alkynylgruppen können in beliebigen Positionen vorliegen. In einer Ausführungsform der Erfindung enthalten Alkenylgruppen eine Doppelbindung und Alkynylgruppen eine Dreifachbindung. In einer Ausführungsform der Erfindung enthält eine Alkenylgruppe oder Alkynylgruppe mindestens drei Kohlenstoffatome und ist über ein Kohlenstoffatom, das nicht Teil einer Doppelbindung oder Dreifachbindung ist, an den Rest des Moleküls gebunden. Beispiele für Alkenyl und Alkynyl sind Ethenyl, Prop-1-enyl, Prop-2-enyl (= Allyl), But-2-enyl, 2-Methylprop-2-enyl, 3-Methylbut-2-enyl, Hex-3-enyl, Hex-4-enyl, Prop-2-ynyl (= Propargyl), But-2-ynyl, But-3-ynyl, Hex-4-ynyl oder Hex-5-ynyl. Substituierte Alkylgruppen, Alkenylgruppen und Alkynylgruppen können in beliebigen Positionen substituiert sein, mit der Maßgabe, daß die jeweilige Verbindung ausreichend stabil und für den gewünschten Zweck wie die Verwendung als Arzneistoff geeignet ist. Die Voraussetzung, daß eine spezifische Gruppe und eine Verbindung der Formel I ausreichend stabil und für den gewünschten Zweck wie die Verwendung als Arzneistoff geeignet sind, gilt allgemein in bezug auf die Definitionen aller Gruppen in den Verbindungen der Formel I.
- Soweit anwendbar, gelten die vorstehenden Erklärungen bezüglich Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen entsprechend für zweiwertige Alkylgruppen wie die Gruppen Alkandiyl C_uH_{2u} , C_vH_{2v} , C_wH_{2w} und C_zH_{2z} und zweiwertige Alkenylgruppen und Alkynylgruppen, wie die Gruppen Alkendiyl und Alkindiyl, die somit ebenfalls linear und verzweigt sein können. Die Doppelbindungen und Dreifachbindungen in Alkendiyl- und Alkindiylgruppen können in beliebigen Positionen vorliegen. In einer Ausführungsform der Erfindung enthalten Alkendiylgruppen eine Doppelbindung und Alkindiylgruppen eine Dreifachbindung. Beispiele für zweiwertige Alkylgruppen sind $-CH_2-$ (= Methylen), $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, Beispiele für zweiwertige Alkenylgruppen sind $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, und Beispiele für

zweiwertige Alkynylgruppen sind $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$. Wenn eine Zahl in einer zweiwertigen Gruppe, wie beispielsweise die Zahl z in der Gruppe C_zH_{2z} , für 0 (= null) steht, sind die beiden Gruppen, die an die in Rede stehende Gruppe, wie

5 C_zH_{2z} , gebunden sind, über eine Einfachbindung direkt miteinander verbunden.

Die Zahl der Ringkohlenstoffatome in einer Cycloalkylgruppe kann 3, 4, 5, 6 oder 7 betragen. In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt die Zahl der Ringkohlenstoffatome in einer Cycloalkylgruppe unabhängig von der Zahl der

10 Ringkohlenstoffatome in einer anderen Cycloalkylgruppe 3, 4, 5 oder 6, in einer anderen Ausführungsform 3, 4 oder 5, in einer anderen Ausführungsform 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 3, in einer anderen Ausführungsform 5, 6 oder 7, in einer anderen Ausführungsform 5 oder 6, in einer anderen Ausführungsform 6 oder 7, in einer anderen Ausführungsform 6. Dies gilt entsprechend für zweiwertige

15 Cycloalkylgruppen, d.h. Cycloalkandiylgruppen, die über ein oder zwei beliebige Ringkohlenstoffatome an die benachbarten Gruppen gebunden sein können. Beispiele für Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Beispiele für zweiwertige Cycloalkylgruppen sind Cyclopropan-1,1-diyl, Cyclopropan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,3-diyl, Cyclopentan-1,1-diyl, Cyclopentan-1,2-diyl, Cyclopentan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,1-diyl, Cyclohexan-1,2-diyl, Cyclohexan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,4-diyl, Cycloheptan-1,4-diyl. Unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten sind Cycloalkylgruppen und Cycloalkandiylgruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylsubstituenten substituiert, die in beliebigen Positionen

20 stehen können, d.h. Cycloalkylgruppen können durch Alkylsubstituenten unsubstituiert oder durch Alkylsubstituenten, beispielsweise 1, 2, 3 oder 4 oder 1 oder 2 (C_1 - C_4)-Alkylsubstituenten, beispielsweise Methylgruppen, substituiert sein. Beispiele für alkylsubstituierte Cycloalkylgruppen und Cycloalkandiylgruppen sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert.-Butylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl, 2,2-Dimethylcyclopropan-1,1-diyl, 2,2-Dimethylcyclopropan-1,2-diyl, 2,2-Dimethylcyclopentan-1,3-diyl, 6,6-Dimethylcycloheptan-1,4-diyl. Beispiele für

30

Cycloalkylalkylgruppen, die beispielsweise Gruppen wie (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C₂H_{2z}-repräsentieren können, sind Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, 1-Cyclopropylethyl, 2-Cyclopropylethyl, 1-Cyclobutylethyl, 2-Cyclobutylethyl, 2-Cyclopentylethyl, 2-Cyclohexylethyl, 2-Cycloheptylethyl.

Unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten sind Alkylgruppen, zweiwertige Alkylgruppen, Alkenylgruppen, zweiwertige Alkenylgruppen, Alkynylgruppen, zweiwertige Alkynylgruppen, Cycloalkylgruppen und zweiwertige Cycloalkylgruppen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert, die in beliebigen Positionen stehen können, d.h. diese Gruppen können durch Fluorsubstituenten unsubstituiert oder durch Fluorsubstituenten, beispielsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 oder 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 oder 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 oder 1, 2, 3, 4 oder 5 oder 1, 2 oder 3 oder 1 oder 2 Fluorsubstituenten, substituiert sein. Beispiele für fluorsubstituierte derartige Gruppen sind Trifluormethyl, 2-Fluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 4,4,4-Trifluorbutyl, Heptafluorisopropyl, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, 1-Fluorcyclopropyl, 2,2-Difluorcyclopropyl, 3,3-Difluorcyclobutyl, 1-Fluorcyclohexyl, 4,4-Difluorcyclohexyl, 3,3,4,4,5,5-Hexafluorcyclohexyl, 2,2-Difluorcyclopropan-1,2-diyl. Beispiele für Alkyloxygruppen, in denen die Alkylgruppierung fluorsubstituiert ist, sind Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Pentafluorethoxy und 3,3,3-Trifluorpropoxy. In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt die Gesamtzahl der Fluorsubstituenten und (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten, die unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls an Cycloalkylgruppen und Cycloalkandiylgruppen in den Verbindungen der Formel I vorliegen, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3, 4 oder 5, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3 oder 4.

Gruppen wie Phenyl, Naphthyl (= Naphthalinyl) und Reste von aromatischen Heterocyclen, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, können unsubstituiert oder substituiert sein, beispielsweise durch 1, 2, 3, 4 oder 5 oder 1, 2, 3 oder 4 oder 1, 2 oder 3 oder 1 oder 2 oder 1 gleiche oder verschiedene Substituenten, die in beliebigen Positionen stehen können. In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Gesamtzahl der Nitrosubstituenten in einer Verbindung der Formel I nicht größer als zwei. Aromatische Stickstoffheterocyclen, die in dem zugrundeliegenden Ringsystem ein Wasserstoffatom an einem Ringstickstoffatom in einem 5-gliedrigen Ring, wie beispielsweise einem Pyrrol-, Imidazol-, Indol- oder Benzoimidazolring, tragen, können an den Kohlenstoffatomen und/oder an derartigen Ringstickstoffatomen substituiert sein. In einer Ausführungsform der Erfindung sind Substituenten an derartigen Ringstickstoffatomen aus (C₁-C₄)-Alkylgruppen ausgewählt, d.h. derartige Ringstickstoffatome in aromatischen Heterocyclen tragen ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten. Wenn bezüglich Ringstickstoffatomen in aromatischen Heterocyclen und anderen Heterocyclen angegeben ist, daß sie ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten tragen können, so tragen derartige Ringstickstoffatome entweder ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten oder nicht. Ringstickstoffatome, die ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten tragen, kommen in einem stickstoffhaltigen aromatischen 5-gliedrigen Ring, wie er beispielsweise in Pyrrol, Imidazol, Indol oder Benzoimidazol vorliegt, und in einem nichtaromatischen Ring einschließlich eines gesättigten Rings vor. Ringstickstoffatome, die kein Wasserstoffatom oder keinen Substituenten tragen, sofern sie nicht in positiv geladener Form vorliegen, einschließlich weiterer Ringstickstoffatome neben den Ringstickstoffatomen, die ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten tragen, kommen in einem aromatischen Ring, wie er beispielsweise in Thiazol, Imidazol, Pyridin oder Benzoimidazol vorliegt, und in einem nichtaromatischen Ring, in dem sie Brückenkopfatom oder Teil einer Doppelbindung sind, und als Ringstickstoffatome, über die ein Ring gebunden ist, vor. Geeignete Ringstickstoffatome in aromatischen Heterocyclen in den Verbindungen der Formel I, wie das Ringstickstoffatom in einem Pyridinring,

spezifisch ein Ringstickstoffatom in einem aromatischen Heterocyclus, der R^2 repräsentiert, können auch einen Oxysubstituenten $-O^-$ tragen und als N-Oxid vorliegen, und derartige Ringstickstoffatome können auch als quartäres Salz, beispielsweise als N-(C₁-C₄)-Alkylsalz wie N-Methylsalz, vorliegen, wobei in einer

5 Ausführungsform der Erfindung das Gegenanion in einem derartigen quartären Salz ein physiologisch akzeptables Anion ist, das sich von einer Säure, die ein physiologisch akzeptables Salz bildet, ableitet. In monosubstituierten Phenylgruppen kann der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position stehen. In disubstituierten Phenylgruppen können die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-

10 Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position stehen. In trisubstituierten Phenylgruppen können die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position stehen. Naphthyl kann 1-Naphthyl (= Naphthalin-1-yl) oder 2-Naphthyl (= Naphthalin-2-yl) sein. In monosubstituierten 1-Naphthylgruppen kann der Substituent in der 2-, 3-, 4-,

15 5-, 6-, 7- oder 8-Position stehen. In monosubstituierten 2-Naphthylgruppen kann der Substituent in der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position stehen. In disubstituierten Naphthylgruppen können die Substituenten ebenfalls in beliebigen Positionen sowohl in dem Ring, über den die Naphthylgruppe gebunden ist, und/oder in dem anderen Ring stehen. Diese Aussage bezüglich der einwertigen Reste gilt entsprechend für

20 die jeweiligen zweiwertigen Reste, wie beispielsweise Phenylengruppen, die R^2 repräsentieren, die somit ebenfalls unsubstituiert oder substituiert sein können, beispielsweise durch 1, 2, 3 oder 4 oder durch 1, 2 oder 3 oder durch 1 oder 2 oder durch 1 gleiche oder verschiedene Substituenten, die in beliebigen Positionen stehen können.

25

In R^3 repräsentierenden Resten von aromatischen Heterocyclen, die als Heteroaryl- und Heteroaryलगruppen bezeichnet sein können, sowie in allen anderen heterocyclischen Ringen in den Verbindungen der Formel I einschließlich der Gruppe Het und der nichtaromatischen heterocyclischen Gruppen, die R^3 repräsentieren,

30 sind die Ringheteroatome im allgemeinen aus N, O und S ausgewählt, wobei N Ringstickstoffatome, die ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten tragen, sowie

Ringstickstoffatome, die kein Wasserstoffatom und keinen Substituenten tragen, einschließt. Ringheteroatome können in beliebigen Positionen stehen, vorausgesetzt, daß das heterocyclische System in der Technik bekannt und stabil und als Untergruppe für den gewünschten Zweck der Verbindung der Formel I wie die

5 Verwendung als Arzneistoff geeignet ist. In einer Ausführungsform der Erfindung können zwei Ringsauerstoffatome nicht in benachbarten Ringpositionen eines Heterocyclus stehen, in einer anderen Ausführungsform können zwei Ringheteroatome, die aus Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, nicht in benachbarten Ringpositionen eines beliebigen Heterocyclus stehen. Gesättigte

10 Ringe enthalten keine Doppelbindung im Ring. Ungesättigte Ringsysteme können aromatisch oder teilweise ungesättigt einschließlich teilweise aromatisch sein, wobei in letzterem Fall ein Ring in einem bicyclischen Ringsystem aromatisch ist und das Ringsystem über ein Atom im nichtaromatischen Ring gebunden ist. Je nach der jeweiligen Gruppe können ungesättigte Ringe eine, zwei, drei, vier oder fünf

15 Doppelbindungen im Ring enthalten. Aromatische Gruppen enthalten ein cyclisches System von sechs oder zehn delokalisierten pi-Elektronen im Ring. Je nach der jeweiligen Gruppe können gesättigte und nichtaromatisch ungesättigte heterocyclische Ringe einschließlich Het und nichtaromatischen Gruppen, die R³ repräsentieren, 3-gliedrig, 4-gliedrig, 5-gliedrig, 6-gliedrig, 7-gliedrig, 8-gliedrig, 9-

20 gliedrig oder 10-gliedrig sein. In einer Ausführungsform der Erfindung sind aromatische heterocyclische Ringe 5-gliedrige oder 6-gliedrige monocyclische Ringe oder 8-gliedrige, 9-gliedrige oder 10-gliedrige bicyclische Ringe, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrige oder 6-gliedrige monocyclische Ringe oder 9-gliedrige oder 10-gliedrige bicyclische Ringe, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrige

25 oder 6-gliedrige monocyclische Ringe, wobei die 8-gliedrigen, 9-gliedrigen oder 10-gliedrigen bicyclischen Ringe aus zwei anellierten 5-gliedrigen Ringen, einem 5-gliedrigen Ring und einem 6-gliedrigen Ring, die miteinander anelliert sind, bzw. zwei anellierten 6-gliedrigen Ringen zusammengesetzt sind. In bicyclischen aromatischen heterocyclischen Gruppen können ein oder beide Ringe Heteroringglieder enthalten,

30 und ein oder beide Ringe können aromatisch sein. Im allgemeinen werden bicyclische Ringsysteme mit einem aromatischen Ring und einem nichtaromatischen

Ring als aromatisch erachtet, wenn sie über ein Kohlenstoffatom im aromatischen Ring gebunden sind, und als nichtaromatisch, wenn sie über ein Kohlenstoffatom im nichtaromatischen Ring gebunden sind. Sofern nicht anders angegeben, können heterocyclische Gruppen einschließlich aromatischer heterocyclischer Gruppen über ein beliebiges geeignetes Ringkohlenstoffatom und im Fall von Stickstoffheterocyclen über ein beliebiges geeignetes Ringstickstoffatom gebunden sein. In einer Ausführungsform der Erfindung ist eine aromatische heterocyclische Gruppe in einer Verbindung der Formel I unabhängig von jeder anderen aromatischen heterocyclischen Gruppe über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, in einer anderen Ausführungsform über ein Ringstickstoffatom. Je nach der Definition der jeweiligen heterocyclischen Gruppe beträgt in einer Ausführungsform der Erfindung die Zahl der Ringheteroatome, die in einer heterocyclischen Gruppe unabhängig von der Zahl von Ringheteroatomen in einer anderen heterocyclischen Gruppe vorliegen kann, 1, 2, 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 1,2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 1, wobei die Ringheteroatome gleich oder verschieden sein können. Heterocyclische Gruppen, die gegebenenfalls substituiert sind, können unabhängig von jeder anderen heterocyclischen Gruppe unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, beispielsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 oder 1, 2, 3 oder 4 oder 1, 2 oder 3 oder 1 oder 2 oder 1 Substituenten, die bei der Definition der jeweiligen Gruppe angegeben sind, substituiert sein. Substituenten an heterocyclischen Gruppen können in beliebigen Positionen stehen. So können Substituenten in einer Pyridin-2-ylgruppe beispielsweise in der 3-Position und/oder 4-Position und/oder 5-Position und/oder 6-Position stehen, in einer Pyridin-3-ylgruppe in der 2-Position und/oder 4-Position und/oder 5-Position und/oder 6-Position stehen und in einer Pyridin-4-ylgruppe in der 2-Position und/oder 3-Position und/oder 5-Position und/oder 6-Position stehen.

Beispiele für Grundkörper von Heterocyclen, von denen sich heterocyclische Gruppen einschließlich aromatischer heterocyclischer Gruppen, gesättigter heterocyclischer Gruppen und nichtaromatischer ungesättigter heterocyclischer

- Gruppen ableiten können, sind Azet, Oxet, Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, [1,3]Dioxol, Oxazol (= [1,3]Oxazol), Isoxazol (= [1,2]Oxazol), Thiazol (= [1,3]Thiazol), Isothiazol (= [1,2]Thiazol), [1,2,3]Triazol, [1,2,4]Triazol, [1,2,4]Oxadiazol, [1,3,4]Oxadiazol, [1,2,4]Thiadiazol, [1,3,4]Thiadiazol, Tetrazol,
- 5 Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,2,3]Triazin, [1,3]Dithiin, [1,4]Dithiin, [1,2,4]Triazin, [1,3,5]Triazin, [1,2,4,5]Tetrazin, Azepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, [1,3]Oxazepin, [1,4]Oxazepin, [1,3]Thiazepin, [1,4]Thiazepin, Azocin, Azecin, Cyclopenta[b]pyrrol, 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan, 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan, 2-Oxa-5-
- 10 azabicyclo[2.2.1]heptan, Indol, Isoindol, Benzothiophen, Benzofuran, [1,3]Benzodioxol (= 1,2-Methylenedioxybenzol), [1,3]Benzoxazol, [1,3]Benzothiazol, Benzoimidazol, Thieno[3,2-c]pyridin, Chromen, Isochromen, [1,4]Benzodioxin, [1,4]Benzoxazin, [1,4]Benzothiazin, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophen, [1,8]Naphthyridin und andere Naphtyridine,
- 15 Pteridin und die jeweiligen gesättigten und teilweise ungesättigten Heterocyclen, in denen eine oder mehrere, beispielsweise eine, zwei, drei, vier oder alle Doppelbindungen im Ringsystem einschließlich der Doppelbindungen im aromatischen Ring durch Einfachbindungen ersetzt sind, wie beispielsweise Azetidin, Oxetan, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Imidazolidin, Oxazolidin,
- 20 Thiazolidin, Dihydropyridin, Piperidin, Tetrahydropyran, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Azepan, Chroman, Isochroman, [1,4]Benzodioxan (= 1,2-Ethylendioxybenzol), 2,3-Dihydrobenzofuran, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin.
- 25 Beispiele für Reste von aromatischen Heterocyclen, die in den Verbindungen der Formel I vorkommen können, sind Thiophenyl (= Thienyl) einschließlich Thiophen-2-yl und Thiophen-3-yl, Pyridinyl (= Pyridyl) einschließlich Pyridin-2-yl (= 2-Pyridyl), Pyridin-3-yl (= 3-Pyridyl) und Pyridin-4-yl (= 4-Pyridyl), Imidazolyl einschließlich beispielsweise 1H-Imidazol-1-yl, 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Imidazol-4-yl und 1H-Imidazol-
- 30 5-yl, [1,2,4]Triazolyl einschließlich 1H-[1,2,4]-Triazol-1-yl und 4H-[1,2,4]-Triazol-3-yl, Tetrazolyl einschließlich 1H-Tetrazol-1-yl und 1H-Tetrazol-5-yl, Chinolinyl (= Chinolyl)

einschließlich Chinolin-2-yl, Chinolin-3-yl, Chinolin-4-yl, Chinolin-5-yl, Chinolin-6-yl, Chinolin-7-yl und Chinolin-8-yl, die alle gegebenenfalls wie in der Definition der jeweiligen Gruppe angegeben substituiert sind. Beispiele für Reste von gesättigten und teilweise ungesättigten Heterocyclen, die in den Verbindungen der Formel I

5 vorkommen können, sind Azetidiny, Pyrrolidiny einschließlich Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl und Pyrrolidin-3-yl, 2,5-Dihydro-1H-pyrroly, Piperidiny einschließlich Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl und Piperidin-4-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-
pyridiny, 1,2,5,6-Tetrahydro-
pyridiny, 1,2-Dihydro-
pyridiny, Azepany, Azocany, Azecany, Octahydrocyclopenta[b]pyrroly, 2,3-Dihydrobenzofurany einschließlich
10 2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl, 2,3-Dihydro-1H-indoly, Octahydro-1H-indoly, 2,3-Dihydro-1H-isindoly, Octahydro-1H-isindoly, 1,2-Dihydrochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, Decahydrochinoliny, 1,2-Dihydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, Decahydroisochinoliny, Decahydroisochinoliny, 4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-
15 c]pyridiny, Pyrazolidiny, Imidazolidiny, Hexahydropyrimidiny, 1,2-Dihydro-
pyrimidiny, Piperaziny, [1,3]Diazepany, [1,4]Diazepany, Oxazolidiny, [1,3]Oxazinany, [1,3]Oxazepany, Morpholiny einschließlich Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl und Morpholin-4-yl, [1,4]Oxazepany, Thiazolidiny, [1,3]Thiazinany, Thiomorpholiny einschließlich Thiomorpholin-2-yl, Thiomorpholin-3-yl und
20 Thiomorpholin-4-yl, 3,4-Dihydro-2H-[1,4]thiaziny, [1,3]Thiazepany, [1,4]Thiazepany, [1,4]Thiazepany, Oxetany, Tetrahydrofurany, Tetrahydrothieny, Isoxazolidiny, Isothiazolidiny, Oxazolidiny, [1,2,4]-Oxadiazolidiny, [1,2,4]-Thiadiazolidiny, [1,2,4]Triazolidiny, [1,3,4]Oxadiazolidiny, [1,3,4]Thiadiazolidiny, [1,3,4]Triazolidiny, 2,3-Dihydrofurany, 2,5-Dihydrofurany, 2,3-Dihydrothieny, 2,5-Dihydrothieny,
25 2,3-Dihydropyrroly, 2,3-Dihydroisoxazolyl, 4,5-Dihydroisoxazolyl, 2,5-Dihydroisoxazolyl, 2,3-Dihydroisothiazolyl, 4,5-Dihydroisothiazolyl, 2,5-Dihydroisothiazolyl, 2,3-Dihydropyrazolyl, 4,5-Dihydropyrazolyl, 2,5-Dihydropyrazolyl, 2,3-Dihydrooxazolyl, 4,5-Dihydrooxazolyl, 2,5-Dihydrooxazolyl, 2,3-Dihydrothiazolyl, 4,5-Dihydrothiazolyl, 2,5-Dihydrothiazolyl, 2,3-Dihydroimidazolyl, 4,5-Dihydroimidazolyl, 2,5-Dihydroimidazolyl, Tetrahydropyridaziny, Tetrahydropyrimidiny, Tetrahydropyraziny, Tetrahydro[1,3,5]triaziny, [1,3]Dithiany, Tetrahydropyrany,

Tetrahydrothiopyranyl, [1,3]Dioxolanyl, 3,4,5,6-Tetrahydropyridinyl, 4H-[1,3]Thiazinyl, 1,1-Dioxo-2,3,4,5-tetrahydrothienyl, 2-Azabicyclo[3.1.0]hexyl einschließlich 2-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hexyl einschließlich 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl einschließlich 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl, die alle über ein geeignetes Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom gebunden sind und gegebenenfalls wie in der Definition der jeweiligen Gruppe angegebenen substituiert sind.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. In einer Ausführungsform der Erfindung ist jedes Halogen in einer Verbindung der Formel I unabhängig von jedem anderen Halogen aus Fluor, Chlor und Brom ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Fluor und Chlor.

Wenn eine Oxogruppe an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, ersetzt sie zwei Wasserstoffatome an einem Kohlenstoffatom des zugrundeliegenden Systems.

Somit wird eine CH₂-Gruppe in einer Kette oder einem Ring dann, wenn sie durch Oxo, d.h. durch ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom, substituiert ist, zu einer C(O)-Gruppe (= C(=O)-Gruppe). Offensichtlich kann eine Oxogruppe nicht als Substituent an einem Kohlenstoffatom in einem aromatischen Ring wie beispielsweise in einer Phenylgruppe vorkommen. Wenn ein Ringschwefelatom in einer heterocyclischen Gruppe eine oder zwei Oxogruppen tragen kann, handelt es sich in dem Fall, daß es keine Oxogruppe trägt, um ein nichtoxidiertes Schwefelatom S, oder in dem Fall, daß es eine Oxogruppe trägt, um eine S(O)-Gruppe (Sulfoxidgruppe, S-Oxid-Gruppe) oder in dem Fall, daß es zwei Oxogruppen trägt, um eine S(O)₂-Gruppe (= Sulfongruppe, S,S-Dioxid-Gruppe).

Die vorliegende Erfindung schließt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate ein. Bezüglich jedes chiralen Zentrums können die Verbindungen der Formel I unabhängig von jedem anderen chiralen Zentrum in S-Konfiguration oder weitgehend S-Konfiguration oder in R-Konfiguration oder weitgehend R-Konfiguration oder als Mischung des S-Isomers und des R-Isomers in beliebigen Verhältnissen vorliegen. Die Erfindung schließt alle

- möglichen Enantiomere und Diastereomere und Mischungen von zwei oder mehr Stereoisomeren, zum Beispiel Gemische von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen ein. Somit können erfindungsgemäße Verbindungen, die als Enantiomere existieren können, in enantiomerenreiner Form
- 5 sowohl als linksdrehende als auch rechtsdrehende Antipoden und in Form von Mischungen der beiden Enantiomere in allen Verhältnissen einschließlich Racematen vorliegen. Im Fall einer E/Z-Isomerie bzw. cis/trans-Isomerie, beispielsweise an Doppelbindungen oder Ringen wie Cycloalkylringen, schließt die Erfindung sowohl die E-Form als auch die Z-Form bzw. die cis-Form und die trans-
- 10 Form sowie Mischungen dieser Formen in allen Verhältnissen ein. In einer Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei einer Verbindung, die in zwei oder mehr stereoisomeren Formen vorkommen kann, um ein reines oder weitgehend reines einzelnes Stereoisomer. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann beispielsweise durch Trennung einer Mischung von Isomeren nach üblichen
- 15 Methoden, beispielsweise durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangsstoffen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung durchgeführt werden. Die Trennung einer Mischung von Stereoisomeren kann auf der Stufe der Verbindung
- 20 der Formel I oder auf der Stufe eines Ausgangsstoffs oder eines Zwischenprodukts im Verlauf der Synthese durchgeführt werden. Die vorliegende Erfindung schließt auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate ein.
- 25 Wenn die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure und/oder basische Gruppen, d.h. salzbildende Gruppen, enthalten, schließt die Erfindung auch ihre entsprechenden physiologisch oder toxikologisch akzeptablen Salze, d.h. nichttoxischen Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze, ein.
- 30 Die vorliegende Erfindung schließt alle Solvate von Verbindungen der Formel I, beispielsweise Hydrate oder Addukte mit Alkoholen wie (C₁-C₄)-Alkanolen, aktive

Metaboliten der Verbindungen der Formel I und auch Prodrugs und Derivate der Verbindungen der Formel I, die in vitro nicht unbedingt pharmakologische Wirkung zeigen, aber in vivo in pharmakologisch wirksame Verbindungen umgewandelt werden, beispielsweise Ester oder Amide von Carbonsäuregruppen, ein.

5

In einer Ausführungsform der Erfindung ist A aus NH und O ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform ist A unter NH und S ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform ist A unter O und S ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform steht A für NH, in einer anderen Ausführungsform steht A für O, in einer anderen Ausführungsform steht A für S.

10

Im Fall der X repräsentierenden Cycloalkandiylgruppe sind in einer Ausführungsform die Gruppen $R^1O-C(O)$ und den Phenylring an zwei Ringkohlenstoffatome gebunden, die in 1,2-Position, 1,3-Position oder 1,4-Position zueinander stehen, in einer anderen Ausführungsform in 1,2-Position oder 1,3-Position zueinander, in einer anderen Ausführungsform in 1,2-Position zueinander, in einer anderen Ausführungsform in 1,4-Position zueinander. In einer Ausführungsform ist die (C_3 - C_7)-Cycloalkandiylgruppe, die X repräsentiert, eine (C_3 - C_6)-Cycloalkandiylgruppe, in einer anderen Ausführungsform eine (C_3 - C_4)-Cycloalkandiylgruppe, in einer anderen Ausführungsform eine Cyclopropandiylgruppe, in einer anderen Ausführungsform eine Cyclobutandiylgruppe, in einer anderen Ausführungsform eine Cyclopentandiylgruppe, in einer weiteren Ausführungsform eine Cyclohexandiylgruppe, wobei alle diese Gruppen wie angegeben substituiert sein können. In einer Ausführungsform ist die Zahl der Substituenten, die gegebenenfalls in X vorliegen, 0, 1, 2, 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 0, 1, 2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 0, 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 0 oder 1, in einer anderen Ausführungsform 1, und in einer anderen Ausführungsform ist die Gruppe X nicht durch aus (C_1 - C_4)-Alkyl, Fluor und Hydroxy ausgewählte Substituenten substituiert. In einer Ausführungsform ist die Zahl der Hydroxysubstituenten in X nicht größer als 2, in einer anderen Ausführungsform nicht

25

20

30

größer als 1. In einer Ausführungsform liegt an einem einzelnen Kohlenstoffatom in X nicht mehr als ein Hydroxysubstituent vor.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Zahl z aus 0 und 1 ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform steht sie für 0, in einer anderen Ausführungsform steht sie für 1. In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Gruppe R^1 aus Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform ist R^1 aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl und Isopropyl ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Wasserstoff, Methyl und Ethyl, in einer anderen Ausführungsform steht R^1 für Wasserstoff, in einer anderen Ausführungsform steht R^1 für (C₁-C₄)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform steht R^1 für Methyl, und in einer anderen Ausführungsform steht R^1 für Ethyl. In einer Ausführungsform ist eine (C₃-C₇)-Cycloalkylgruppe, die in R^1 vorliegt, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, in einer anderen Ausführungsform ist sie Cyclopropyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R^{2a} , R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, Nitro und Cyano ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, Amino und Cyano, in einer anderen Ausführungsform aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl- und (C₁-C₄)-Alkyloxy-, in einer anderen Ausführungsform aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl- und (C₁-C₄)-Alkyloxy-, in einer anderen Ausführungsform aus Wasserstoff, Fluor, Chlor und (C₁-C₄)-Alkyl-, und in einer anderen Ausführungsform sind sie Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten.

In einer Ausführungsform ist R^{2c} Wasserstoff und R^{2a} und R^{2b} sind unabhängig von einander ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, Nitro und Cyano, wobei alle Alkylgruppen unabhängig voneinander gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind, wie es allgemein für Alkylgruppen gilt. In einer

Ausführungsform ist R^{2c} Wasserstoff und R^{2a} und R^{2b} , die wie in der allgemeinen Definition von definiert sind, befinden sich nicht an Ringkohlenstoffatom des Phenylrings, die dem Atom, über das das Phenyl an den in Formel I dargestellten Oxazolopyrimidinring gebunden ist, benachbart ist. In einer Ausführungsform sind die
5 weiteren Substituenten R^{2a} und R^{2b} aus Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, Amino, Cyano ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl- und (C₁-C₄)-Alkyloxy-, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen und (C₁-C₄)-Alkyl-, wobei in allen diesen
10 Ausführungsformen alle Alkylgruppen unabhängig voneinander gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R^{2a} , R^{2b} unabhängig von einander aus Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy-, (C₁-C₄)-Alkyl-
15 S(O)_m-, Amino, Nitro und Cyano ausgewählt und R^{2c} ist Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R^{2a} , R^{2b} unabhängig von einander aus (C₁-C₄)-Alkyl- ausgewählt und R^{2c} ist Wasserstoff.

20 In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R^{2a} , R^{2b} unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl-, wobei R^{2a} und R^{2b} in 2- und 6-Stellung am Phenylring gebunden sind und R^{2c} ist Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R^{2a} , R^{2b} Methyl-,
25 ,wobei R^{2a} und R^{2b} in 2- und 6-Stellung am Phenylring gebunden sind und R^{2c} ist Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist R^3 aus (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl und (C₂-C₆)-Alkynyl ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für (C₁-C₆)-
30 Alkyl, in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für (C₂-C₅)-Alkyl, und in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für (C₁-C₄)-Alkyl. In einer anderen

Ausführungsform ist R^3 aus (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u} - und Het- C_vH_{2v} - ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u} - und Het- C_vH_{2v} -, in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u} -, und in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für Het- C_vH_{2v} -, wobei in dieser

5 Ausführungsform u und v unabhängig voneinander aus 1 und 2 ausgewählt sind. In einer Ausführungsform steht u für 1, in einer anderen Ausführungsform steht u für 2. In einer Ausführungsform steht v für 1, in einer anderen Ausführungsform steht v für 2. In einer Ausführungsform ist die Gruppe (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u} -, die R^3 repräsentiert, aus Cyclopropyl- C_uH_{2u} -, Cyclobutyl- C_uH_{2u} - und Cyclopentyl- C_uH_{2u} - ausgewählt und die Gruppe Het- C_vH_{2v} -, die R^3 repräsentiert, ist Tetrahydrofuranyl- C_vH_{2v} -. In einer Ausführungsform ist R^3 aus Cyclopropyl- C_uH_{2u} -, Cyclobutyl- C_uH_{2u} - und Cyclopentyl- C_uH_{2u} - ausgewählt.

10

In einer Ausführungsform ist R^3 aus (C_3-C_7) -Cycloalkyl- C_uH_{2u} - und Het- C_vH_{2v} - ausgewählt, oder R^3 steht für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die unter N, O und S ausgewählt sind, enthält, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C_1-C_4) -Alkylsubstituenten tragen können und ein oder zwei der

15 Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen können und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist, und in einer anderen Ausführungsform steht R^3 für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die aus N, O und S ausgewählt sind, enthält, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C_1-C_4) -Alkylsubstituenten tragen können und ein oder zwei der

20 Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen können und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist. In einer

25 Ausführungsform ist die Zahl der Ringheteroatome im Ring, der R^3 repräsentiert, 0,

30

1, 2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 0, 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 0 oder 1, in einer anderen Ausführungsform 0, in einer anderen Ausführungsform ist sie 1, 2, 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 1, 2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 1. Der

5 Rest des Rings, der R^3 repräsentiert, kann somit carbocyclisch oder heterocyclisch sein. In einer Ausführungsform sind die Ringheteroatome in R^3 aus N und O ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus N und S, in einer anderen Ausführungsform aus O und S, in einer anderen Ausführungsform stehen sie für N, wobei Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C_1 - C_4)-

10 Alkylsubstituenten tragen können, wie es beispielsweise in gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen oder in 5-gliedrigen aromatischen Ringen in Heterocyclen wie Pyrrol oder Benzoimidazol vorkommt, oder kein Wasserstoffatom und keinen (C_1 - C_4)-Alkylsubstituenten tragen, wie es in aromatischen Heterocyclen wie beispielsweise Imidazol oder Pyridin vorkommt. In einem Rest eines R^3

15 repräsentierenden Heterocyclen, der ein oder mehrere Ringschwefelatome enthält, ist in einer Ausführungsform eines der Ringschwefelatome nicht oxidiert oder trägt eine oder zwei Oxogruppen, und alle anderen Ringschwefelatome sind nicht oxidiert. Der Rest eines monocyclischen oder bicyclischen Rings, der R^3 repräsentiert, kann über ein beliebiges geeignetes Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom an die

20 Gruppe A gebunden sein. In einer Ausführungsform ist er über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, in einer anderen Ausführungsform ist er über ein Ringkohlenstoffatom oder dann, wenn A für NH steht, über ein Ringstickstoffatom gebunden, und in einer anderen Ausführungsform ist er über ein Ringstickstoffatom gebunden. Der Rest eines monocyclischen oder bicyclischen Rings, der R^3

25 repräsentiert, kann ungesättigt sein und in diesem Fall 1, 2, 3, 4 oder 5 oder 1, 2, 3 oder 4 oder 1, 2 oder 3 oder 1 oder 2 oder 1 Doppelbindungen im Ring enthalten und kann in jedem der beiden Ringe aromatisch oder nichtaromatisch sein, oder er kann gesättigt sein und in diesem Fall keine Doppelbindungen im Ring enthalten. In einer Ausführungsform ist der Rest des Rings, der R^3 repräsentiert, gesättigt oder

30 aromatisch, in einer anderen Ausführungsform ist er gesättigt, und in einer anderen Ausführungsform ist er aromatisch. In einer Ausführungsform ist der Rest des

3-gliedrigen oder 4-gliedrigen Rings, der R^3 repräsentiert, gesättigt. Wenn R^3 Ringstickstoffatome enthält, die ein Wasserstoffatom oder einen (C_1 - C_4)-Alkylsubstituenten tragen können, kann ein derartiges Ringstickstoffatom bzw. können zwei derartige Ringstickstoffatome vorliegen. In einer Ausführungsform ist die Zahl der fakultativen Substituenten R^{31} an Ringkohlenstoffatomen in dem R^3 repräsentierenden Ring 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3, 4 oder 5, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 1, 2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 1.

10

Der Ring, der R^3 repräsentieren kann, kann 3-gliedrig, 4-gliedrig, 5-gliedrig, 6-gliedrig, 7-gliedrig, 8-gliedrig, 9-gliedrig oder 10-gliedrig sein. In einer Ausführungsform ist R^3 4-gliedrig bis 10-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 4-gliedrig bis 9-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 4-gliedrig bis 8-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 4-gliedrig bis 7-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrig bis 7-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrig oder 6-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 6-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 8-gliedrig bis 10-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 9-gliedrig bis 10-gliedrig. In einer Ausführungsform enthält ein

15

3-gliedriger Ring, der R^3 repräsentiert, keine Ringheteroatome. In einer Ausführungsform ist R^3 monocyclisch, in einer anderen Ausführungsform bicyclisch. In einer Ausführungsform ist eine bicyclische Gruppe, die R^3 repräsentiert, mindestens 7-gliedrig. Unter anderem kann der Rest eines Rings, der R^3

20

repräsentiert, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe, ein Rest einer ungesättigten, aromatischen oder nichtaromatischen heterocyclischen Gruppe oder ein Rest einer gesättigten heterocyclischen Gruppe sein, die alle gegebenenfalls an Ringkohlenstoffatomen und Ringstickstoffatomen wie in bezug auf R^3 angegeben substituiert sind. Soweit anwendbar, gelten alle oben angegebenen Erklärungen in bezug auf derartige Gruppen entsprechend für R^3 . Ein anderes

25

Beispiel für Gruppen, die R^3 repräsentieren können, sind Cycloalkenylgruppen wie (C_5 - C_7)-Cycloalkenylgruppen, die über ein beliebiges Ringkohlenstoffatom gebunden

30

sein können und gegebenenfalls wie in bezug auf R^3 angegeben substituiert sind. In einer Ausführungsform sind fakultative Substituenten R^{31} an einer R^3 repräsentierenden Cycloalkenylgruppe aus Fluor und (C_1-C_4) -Alkyl ausgewählt. In einer Ausführungsform enthalten Cycloalkenylgruppen eine Doppelbindung im Ring, die in einer beliebigen Position vorliegen kann. Beispiele für Cycloalkenyl sind Cyclopentenyl einschließlich Cyclopent-1-enyl, Cyclopent-2-enyl und Cyclopent-3-enyl, Cyclohexenyl einschließlich Cyclohex-1-enyl, Cyclohex-2-enyl und Cyclohex-3-enyl und Cycloheptenyl einschließlich Cyclohept-1-enyl, Cyclohept-2-enyl, Cyclopent-3-enyl und Cyclohept-4-enyl. Beispiele für Reste von Ringen, aus denen R^3 in einer Ausführungsform der Erfindung ausgewählt ist, sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Oxetanyl einschließlich Oxetan-3-yl, Tetrahydrofuranyl einschließlich Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrothiophenyl einschließlich Tetrahydrothiophen-3-yl, Tetrahydropyranyl einschließlich Tetrahydropyran-4-yl, Azetidinyll einschließlich Azetidin-1-yl, Pyrrolidinyll, Piperidinyll, Imidazolidinyll, Piperazinyl, Morpholinyl einschließlich Morpholin-1-yl, Thiomorpholinyl, Furanyl einschließlich Furan-3-yl, Thiophenyl einschließlich Thiophen-3-yl, Pyrazolyl einschließlich Pyrazol-3-yl, Imidazolyl, Thiazolyl einschließlich Thiazol-2-yl, Pyridinyll einschließlich Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl und Pyridin-4-yl, Pyridazinyl einschließlich Pyridazin-3-yl, wobei in allen davon, sofern anwendbar, ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder (C_1-C_4) -Alkyl tragen können und wobei alle davon gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert sind und wobei in allen davon, sofern anwendbar, ein Ringschwefelatom nichtoxidiert sein kann, d.h. als Schwefelatom vorliegen kann, oder eine oder zwei Oxogruppen tragen kann, d.h. in Form eines Sulfoxids oder Sulfons vorliegen kann.

In einer Ausführungsform ist R^3 aus Phenyl und einem Rest eines gesättigten oder ungesättigten 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Phenyl und einem Rest eines gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, in einer anderen Ausführungsform aus Phenyl, Pyridinyll und einem Rest eines gesättigten

3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, in einer anderen Ausführungsform aus Phenyl, Pyridinyl und einem Rest eines gesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, in einer anderen Ausführungsform aus Phenyl und einem Rest eines gesättigten 3-gliedrigen bis 5 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, in einer anderen Ausführungsform aus Phenyl und einem Rest eines gesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, wobei in allen diesen Ausführungsformen der monocyclische Ring 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die aus N, O und S ausgewählt sind, enthält, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen 10 (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und ein oder zwei der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen können und wobei das Phenyl, das Pyridinyl und der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert sind und wobei Pyridinyl Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl und Pyridin-4-yl 15 einschließt. In einer Ausführungsform steht R³ für Phenyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist R³¹ aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino, Cyano, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl und Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, Cyano, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl und Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, Cyano und Aminosulfonyl, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃- 20 25 30

C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino und Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkyloxy und Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkyloxy, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyloxy, in einer anderen Ausführungsform aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkyloxy, wobei in allen diesen Ausführungsformen alle Alkylgruppen unabhängig voneinander gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

10

In einer Ausführungsform sind die fakultativen Substituenten R³¹ an dem Rest eines aromatischen Rings, der R³ repräsentiert, beispielsweise an einer Phenylgruppe oder Pyridinylgruppe, die R³ repräsentiert, unter Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino, Cyano, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl und Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, Cyano, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl und Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m⁻, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, Cyano und Aminosulfonyl, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, Cyano und Aminosulfonyl, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino und Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkyloxy und Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkyloxy, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyloxy, in einer anderen Ausführungsform aus

30

Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy und (C₁-C₄)-Alkyloxy, wobei in allen diesen Ausführungsformen alle Alkylgruppen unabhängig voneinander gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

- 5 In einer Ausführungsform sind die fakultativen Substituenten R³¹ an dem Rest eines gesättigten oder nichtaromatischen ungesättigten Rings, der R³ repräsentiert, aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino und Cyano ausgewählt, in einer anderen
- 10 Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino und Cyano, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy und Oxo, in einer anderen Ausführungsform aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy und Oxo, in einer anderen Ausführungsform aus
- 15 Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy und Oxo, in einer anderen Ausführungsform aus (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Oxo, in einer anderen Ausführungsform aus Alkyl und Hydroxy, und in einer anderen Ausführungsform stehen sie für (C₁-C₄)-Alkyl, wobei in allen diesen Ausführungsformen alle Alkylgruppen unabhängig voneinander gegebenenfalls durch einen oder mehrere
- 20 Fluorsubstituenten substituiert sind. Wenn der Rest eines Rings, der R³ repräsentiert, Oxogruppen als Substituenten R³¹ enthält, liegen in einer Ausführungsform nicht mehr als zwei derartige Oxosubstituenten vor, und in einer anderen Ausführungsform liegt nicht mehr als ein derartiger Oxosubstituent vor.
- 25 In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Ringheteroatome in Het aus N und O ausgewählt, in einer anderen Ausführungsform aus O und S, in einer anderen Ausführungsform stehen sie für O-Atome. In einer anderen Ausführungsform ist die Zahl der Ringheteroatome in Het 1. In einer Ausführungsform liegen zwei Ringsauerstoffatome in Het nicht in benachbarten Ringpositionen vor, in einer
- 30 anderen Ausführungsform liegen zwei aus O und S ausgewählte Ringheteroatome nicht in benachbarten Ringpositionen vor, in einer anderen Ausführungsform liegen

- zwei Ringheteroatome nicht in benachbarten Ringpositionen vor. Ringstickstoffatome in Het tragen ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten wie angegeben. In einer Ausführungsform sind fakultative Substituenten an Ringstickstoffatomen in Het (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten. In einer Ausführungsform sind fakultative Substituenten an
- 5 Ringstickstoffatomen und Ringkohlenstoffatomen in Het (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten. In einer Ausführungsform ist die Zahl fakultativer Substituenten an Het 1, 2, 3, 4 oder 5, in einer anderen Ausführungsform 1, 2, 3 oder 4, in einer anderen Ausführungsform 1, 2 oder 3, in einer anderen Ausführungsform 1 oder 2, in einer anderen Ausführungsform 1. Het kann über ein beliebiges geeignetes
- 10 Ringkohlenstoffatom gebunden sein. In einer Ausführungsform ist Het über ein Ringkohlenstoffatom gebunden, das nicht einem Ringheteroatom benachbart ist. Het kann 4-gliedrig, 5-gliedrig, 6-gliedrig oder 7-gliedrig sein. In einer Ausführungsform ist Het 4-gliedrig oder 5-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrig bis 7-gliedrig, in einer anderen Ausführungsform 5-gliedrig oder 6-gliedrig, in einer
- 15 anderen Ausführungsform 4-gliedrig. Beispiele für Het, aus denen Het in einer Ausführungsform ausgewählt ist, sind Oxetanyl einschließlich Oxetan-2-yl und Oxetan-3-yl, Tetrahydrofuranyl einschließlich Tetrahydrofuran-2-yl und Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyranyl einschließlich Tetrahydropyran-2-yl, Tetrahydropyran-3-yl und Tetrahydropyran-4-yl, Oxepanyl einschließlich Oxepan-2-
- 20 yl, Oxepan-3-yl und Oxepan-4-yl, [1,3]Dioxolanyl einschließlich [1,3]Dioxolan-2-yl und [1,3]Dioxolan-4-yl, [1,4]Dioxanyl einschließlich [1,4]Dioxan-2-yl, Thietanyl einschließlich Thietan-2-yl und Thietan-3-yl, Tetrahydrothiophenyl einschließlich Tetrahydrothiophen-2-yl und Tetrahydrothiophen-3-yl, Tetrahydrothiopyranyl einschließlich Tetrahydrothiopyran-2-yl, Tetrahydrothiopyran-3-yl und
- 25 Tetrahydrothiopyran-4-yl, [1,4]Dithianyl einschließlich [1,4]Dithian-2-yl, Azetidinyl einschließlich Azetidin-2-yl und Azetidin-3-yl, Pyrrolidinyl einschließlich Pyrrolidinyl-2-yl und Pyrrolidinyl-3-yl, Piperidinyl einschließlich Piperidinyl-2-yl, Piperidinyl-3-yl und Piperidinyl-4-yl, Azepanyl einschließlich Azepan-2-yl, Azepan-3-yl und Azepan-4-yl, Oxazolidinyl einschließlich Oxazolidin-2-yl, Oxazolidin-4-yl und Oxazolidin-5-yl,
- 30 Thiazolidinyl einschließlich Thiazolidin-2-yl, Thiazolidin-4-yl und Thiazolidin-5-yl, Morpholinyl einschließlich Morpholin-2-yl und Morpholin-3-yl, Thiomorpholinyl

einschließlich Thiomorpholin-2-yl und Thiomorpholin-3-yl, die alle gegebenenfalls wie in bezug auf Het angegeben substituiert sind.

Gegenstand der Erfindung sind alle Verbindungen der Formel I, worin ein oder
5 mehrere Strukturelemente wie Gruppen, Substituenten und Zahlen wie in einer der angegebenen Ausführungsformen oder Definitionen der Elemente definiert sind oder eine oder mehrere der spezifischen Bedeutungen, die hier als Beispiele für Elemente angegeben sind, besitzen, wobei alle Kombinationen einer oder mehrerer
angegebener Ausführungsformen und/oder Definitionen und/oder spezifischer
10 Bedeutungen der Elemente Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch in bezug auf alle derartigen Verbindungen der Formel I sind alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis und ihre physiologisch annehmbaren Salze und die physiologisch annehmbaren Solvate davon Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

Ein Beispiel für erfindungsgemäße Verbindungen, die in bezug auf beliebige Strukturelemente wie in den angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen derartiger Elemente definiert sind und die Gegenstand der Erfindung sind, sind Verbindungen der Formel I, worin

20 R^3 ausgewählt ist aus (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl- $C_{10}H_{2u}$ - und Het- C_vH_{2v} -, worin u und v aus 1 und 2 ausgewählt sind, oder R^3 für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die aus N, O und S ausgewählt sind, enthält, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein
25 Wasserstoffatom oder einen (C_1-C_4) -Alkylsubstituenten tragen können und eines der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;
Het für einen Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 6-gliedrigen, monocyclischen
30 Heterocyclus, der 1 Ringheteroatom, das aus N, O und S ausgewählt ist, enthält und über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, steht, wobei der Rest eines Heterocyclus

gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder einer der angegebenen Ausführungsformen der

5 Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

10 A O oder S;

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, Nitro, oder Cyano;

15

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R³ (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C_uH_{2u}- oder Het-C_vH_{2v}-, worin u und v aus 1 und 2 ausgewählt sind, oder R³ für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die aus N, O und S ausgewählt sind, enthält, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und eines der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings

20

gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist;

25

R³¹ Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl oder Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl;

30

Het Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 6-gliedrigen, monocyclischen Heterocyclus, der 1 Ringheteroatom, das aus N, O und S ausgewählt ist, enthält und über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, steht, wobei der Rest eines Heterocyclus
5 gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

m 0, 1 oder 2;

10 wobei alle Cycloalkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

15 wobei alle Alkyl-, Alkandiyl-, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, Alkenyl-, Alkendiyl-, Alkiny- und Alkindiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sein können.

20

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

A O;

25

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R¹ Wasserstoff;

30 R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl- oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

R^3 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C_uH_{2u}- oder Het-C_vH_{2v}-, worin u und v aus 0 und 1 ausgewählt sind, oder R^3 für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1 oder
5 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die unter N, O und S ausgewählt sind, enthält, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und eines der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch
10 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;

R^{31} Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

Het Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 6-gliedrigen, monocyclischen
15 Heterocyclus, der 1 Ringheteroatom, das aus O und S ausgewählt ist, enthält und über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, steht, wobei der Rest eines Heterocyclus gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;
wobei alle Alkyl- und Cycloalkandiyl-, C_uH_{2u}- und C_vH_{2v}-Gruppen unabhängig
20 voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

25

A O;

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

30 R^1 Wasserstoff;

R^{2a} , R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl- oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

5 R^3 Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, der 0 oder 1 Ringheteroatom, das unter N, O und S ausgewählt ist, enthält, steht, wobei ein Ringstickstoffatom ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen kann und ein Ringschwefelatom eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene
10 Substituenten R^{31} substituiert ist;

R^{31} Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyloxy; wobei alle Cycloalkylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene
15 Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind; wobei alle Alkyl- und Cycloalkandylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

20 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

A O;

25 X (C₃-C₇)-Cycloalkandyl;

R^1 Wasserstoff;

R^{2c} Wasserstoff;

30

R^{2a} und R^{2b} unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl-;

R^3 Phenyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;

5

R^{31} Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkyloxy;

wobei alle Cycloalkylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

10 Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C_1-C_4) -Alkyl ausgewählt sind; wobei alle Alkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

15 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

A O;

20 X (C_3-C_7) -Cycloalkandiyl;

R^1 Wasserstoff;

R^{2c} Wasserstoff;

25

R^{2a} und R^{2b} unabhängig voneinander (C_1-C_4) -Alkyl-, wobei R^{2a} und R^{2b} an den Positionen 2 und 6 des Phenylrings gebunden sind;

R^3 Phenyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;

30

R³¹ Halogen.

- 5 Ebenso gilt auch in bezug auf alle hier offenbarten spezifischen Verbindungen, wie die Beispiolverbindungen, die Ausführungsformen der Erfindung repräsentieren, in denen die verschiedenen Gruppen und Zahlen in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I die in der jeweiligen spezifischen Verbindung vorliegenden spezifischen Bedeutungen besitzen, daß sie in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen und/oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in 10 beliebigem Verhältnis und in Form ihrer physiologisch akzeptablen Salze und in Form der physiologisch akzeptablen Solvate derartiger Verbindungen oder derartiger Salze Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Unabhängig davon, ob eine spezifische Verbindung hier als freie Verbindung und/oder als spezifisches Salz 15 offenbart wird, ist sie sowohl in Form der freien Verbindung als auch in Form aller ihrer physiologisch akzeptablen Salze und bei Offenbarung eines spezifischen Salzes zusätzlich in Form dieses spezifischen Salzes und in Form der physiologisch akzeptablen Solvate einer derartigen Verbindung oder derartiger Salze Gegenstand der Erfindung. Gegenstand der Erfindung ist somit auch eine Verbindung der 20 Formel I, die aus einer oder mehreren der hier offenbarten spezifischen Verbindungen der Formel I einschließlich der nachstehend angeführten Beispiolverbindungen ausgewählt ist, und die physiologisch akzeptablen Salze davon und die physiologisch akzeptablen Solvate einer derartigen Verbindung oder derartiger Salze, wobei die Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer 25 stereoisomeren Formen oder als Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis, sofern anwendbar, Gegenstand der Erfindung ist. Als Beispiel genannt ist eine Verbindung der Formel I oder ein physiologisch akzeptables Solvat davon, die ausgewählt ist aus
- 30 3-{4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure

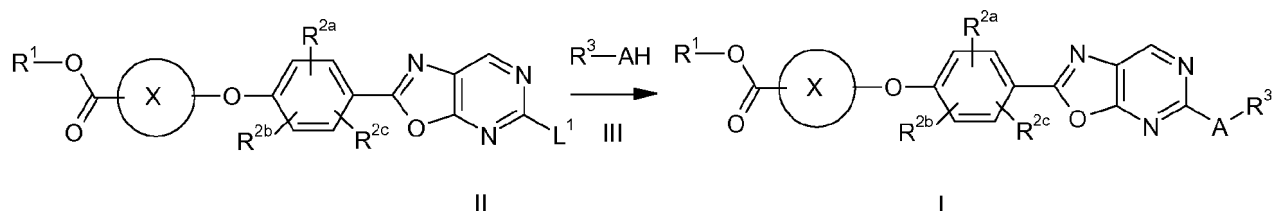
3-{4-[5-(3-Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure,

wobei eine Verbindung wie beispielsweise 3-{4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure oder 3-{4-[5-(3-

- 5 Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure, die in cis-Konfiguration oder trans-Konfiguration vorliegen können, in cis-Konfiguration und in trans-Konfiguration und als Mischung der isomeren Formen in beliebigem Verhältnis Gegenstand der Erfindung ist.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze und Solvate, nach denen die Verbindungen erhältlich sind und die im folgenden umrissen werden. Bei einem Verfahren setzt man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel I um,

15



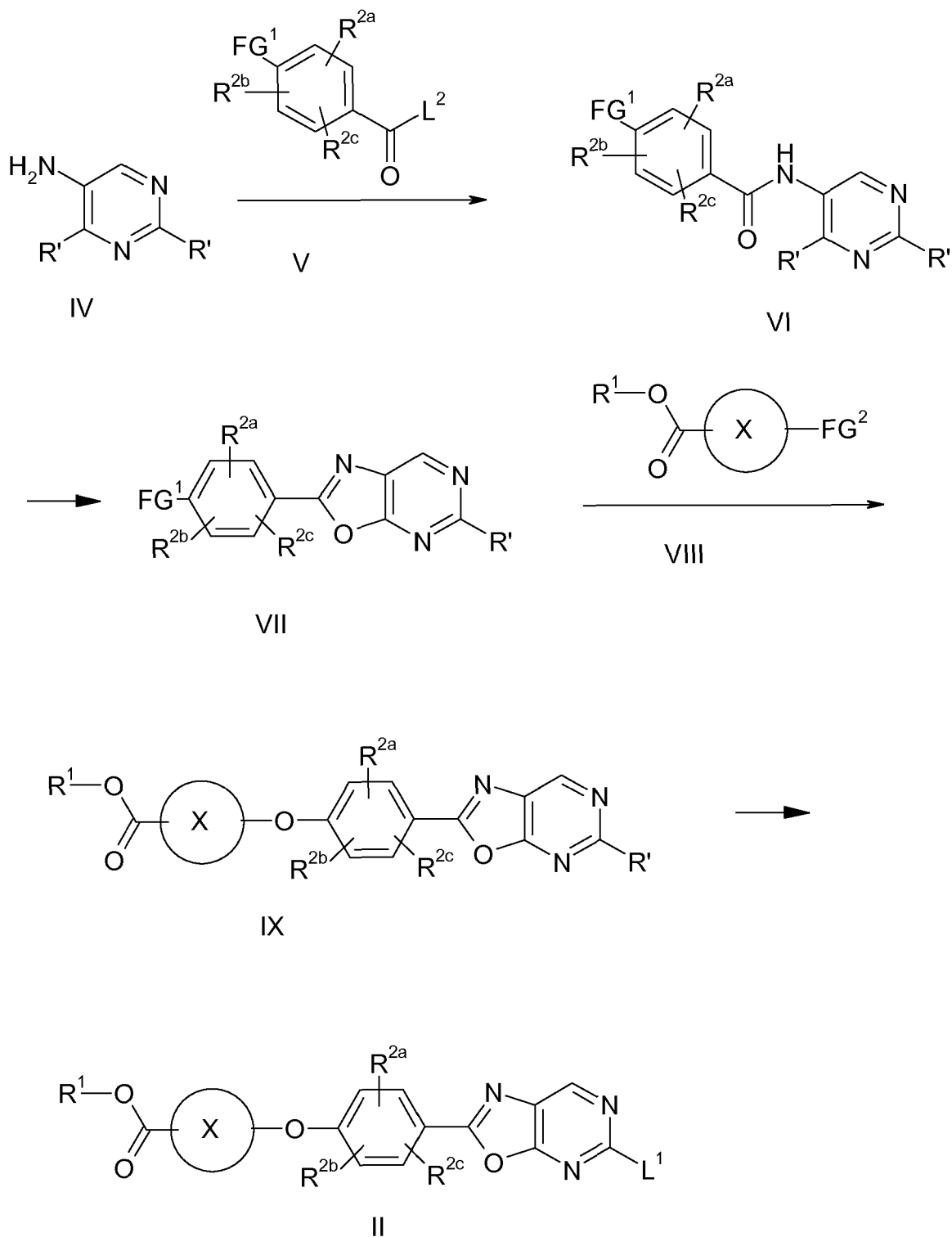
- worin die Gruppen A, X, R¹, R²ᵃ, R²ᵇ, R²ᶜ und R³ in den Verbindungen der Formeln II und III wie in den Verbindungen der Formel I definiert sind und zusätzlich funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form einer Vorläufergruppe, die später in die endgültige Gruppe umgewandelt wird, vorliegen können. Die Gruppe L¹ in den Verbindungen der Formel II ist eine Abgangsgruppe, die in einer nukleophilen aromatischen Substitutionsreaktion ausgetauscht werden kann, wie ein
- 25 Halogenatom, beispielsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfoxidgruppe oder eine Sulfongruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formel -S(O)-Alk oder -S(O)₂-Alk, worin Alk eine (C₁-C₄)-Alkylgruppe, beispielsweise Methyl oder Ethyl, ist.

Die Reaktion der Verbindungen der Formeln II und III ist eine nukleophile aromatische Substitutionsreaktion an dem Kohlenstoffatom in der 5-Position des Oxazolo[5,4-d]pyrimidinrings, d.h. in der Pyrimidingruppierung, und kann unter Standardbedingungen für derartige Reaktionen, die dem Fachmann gut bekannt sind, durchgeführt werden. Im allgemeinen wird die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Dibutylether, Diisopropylether oder 1,2-Dimethoxyethan (DME), einem Keton wie Aceton oder Butan-2-on, einem Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, einem Nitril wie Acetonitril, einem Amin wie N,N-Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid (DMA) oder N-Methylpyrrolidin-2-on (NMP) oder einer Lösungsmittelmischung bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 160°C, beispielsweise bei Temperaturen von etwa 40°C bis etwa 100°C, je nach den Besonderheiten des jeweiligen Falls, durchgeführt. Im allgemeinen ist es günstig, zur Erhöhung der Nukleophilie der Verbindung der Formel III eine Base zuzusetzen, beispielsweise ein tertiäres Amin, wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder N-Methylmorpholin, oder eine anorganische Base wie ein Erdalkalimetallhydrid, -hydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat oder ein Alkoxid oder Amid wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kaliummethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid. Eine Verbindung der Formel III kann auch vor der Reaktion mit der Verbindung der Formel II separat mit einer Base behandelt und in ein Salz umgewandelt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind nach in der Literatur beschriebenen Verfahrensweisen oder in Anlehnung daran erhältlich und in vielen Fällen im Handel erhältlich. Die Verbindungen der Formel II sind beispielsweise durch Umsetzung eines 5-Amino-pyrimidinderivats der Formel IV mit einem aktivierten Carbonsäurederivat der Formel V zu einer Verbindung der Formel VI,

Cyclisierung der letzteren Verbindung unter Bildung des Oxazolo[5,4-d]pyrimidinringsystems zu einer Verbindung der Formel VII, und Einführung der Gruppierung $R^1O-C(O)-X$ - in die Verbindung der Formel VII durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel IX, die in

- 5 Abhängigkeit der Bedeutung von R' und L^1 schon eine Verbindung der Formel II sein kann, und gegebenenfalls Modifizieren der Gruppe R' in der Verbindung der Formel IX unter Erhalt einer Verbindung der Formel II, erhältlich.



Die Gruppen X, R^1 , R^{2a} , R^{2b} und R^{2c} in den Verbindungen der Formeln V, VI, VIII und IX sind wie in den Verbindungen der Formel I definiert, und zusätzlich können

5 funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form einer Vorläufergruppe, die

später in die endgültige Gruppe umgewandelt wird, vorliegen. Das Sauerstoffatom zwischen dem Ring X und der Phenylengruppe ist entweder Bestandteil der Gruppe FG^1 oder FG^2 in den Verbindungen der Formeln VII und VIII, so daß nach der Umsetzung der Verbindungen der Formeln VII und VIII jegliche in der Verbindung der Formel IX verbleibende Teile der Gruppen FG^1 und FG^2 zusammen den gewünschten Ether bilden. So kann beispielsweise die Gruppe FG^2 eine Hydroxygruppe sein, und die Gruppe FG^1 in der Verbindung der Formel VII ist ebenfalls eine Hydroxygruppe, deren Sauerstoffatom zusammen mit dem Alkandiynteil dann nach Veretherung der Verbindung der Formel VII mit der Verbindung der Formel VIII die gewünschte Alkandiyloxygruppe bildet.

Die Gruppen FG^1 und FG^2 in den Verbindungen der Formeln V, VI, VII und VIII sind funktionelle Gruppen, die für den zur Bildung des gewünschten Ethers in der Verbindung der Formel IX verbleibenden Teil der Gruppen FG^1 und FG^2 verwendeten Kupplungstyp geeignet sind. Beispielsweise kann es sich dann, wenn die Gruppe X über eine nukleophile Substitutionsreaktion an ein Sauerstoffatom in der Gruppe FG^1 in Formel VII, wie oben erwähnt, gebunden wird, bei FG^2 um eine Abgangsgruppe wie ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod oder eine Sulfonyloxygruppe wie Methansulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy handeln

Die Gruppe FG^1 in den Verbindungen der Formeln V, VI und VII kann auch in geschützter Form oder in Form einer Vorläufergruppe, die später in die Gruppe umgewandelt wird, die in der Verbindung der Formel VII mit der Verbindung der Formel VIII reagiert, vorliegen. So kann beispielsweise eine Hydroxygruppe, die in der Verbindung der Formel VII FG^1 repräsentiert, in den Verbindungen der Formeln V und VI in geschützter Form vorliegen, beispielsweise in Form einer veretherten Hydroxygruppe wie eines Benzylethers oder eines Alkylethers wie eines Methylethers. Derartige Ether können nach dem Fachmann gutbekannten Methoden gespalten werden. Eine Zusammenfassung von Methoden zur Abspaltung von

Schutzgruppen findet sich in der Literatur, beispielsweise in P. J. Kocienski, Protecting Groups (Thieme Verlag, 1994), oder T. W. Greene und P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999).

- 5 Die Gruppe L^2 in den Verbindungen der Formel V kann eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe und kann insbesondere ein Halogenatom, wie Chlor oder Brom, sein, und die Verbindung der Formel V kann somit ein Carbonsäurehalogenid sein. Die Verbindung der Formel V kann beispielsweise auch ein Carbonsäureanhydrid sein. Die Gruppen R' in den Verbindungen der Formeln IV, 10 VI und IX können eine Hydroxygruppe oder ein Halogenatom, wie Chlor und Brom, sein. Verbindungen, die bei der Synthese der Verbindungen der Formel I vorkommen, wie die Verbindung der Formel IV, können auch in einer anderen tautomeren Form vorliegen, beispielsweise in der Ketoform, wenn die Gruppen R' in der Verbindung der Formel IV Hydroxygruppen sind. Verbindungen, die bei der 15 Synthese der Verbindungen der Formel I vorkommen, einschließlich Ausgangsverbindungen, Zwischenprodukten und Produkten, können auch in Form eines Salzes eingesetzt bzw. erhalten werden.

- Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V kann unter 20 Standardbedingungen für die Acylierung eines Amins mit einem aktivierten Carbonsäurederivat wie einem Säurehalogenid oder -anhydrid durchgeführt werden. Im allgemeinen wird die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, einem Ether wie 25 THF, Dioxan, Dibutylether, Diisopropylether oder DME, einem Keton wie Aceton oder Butan-2-on, einem Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester oder Wasser, oder einer Mischung von Lösungsmitteln, bei Temperaturen von etwa -10°C bis etwa 40°C , beispielsweise bei Temperaturen von etwa 0°C bis etwa 30°C durchgeführt. Im allgemeinen wird die Umsetzung unter Zugabe einer Base, 30 beispielsweise eines tertiären Amins, wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder N-Methylmorpholin oder einer anorganischen Base wie eines Alkalimetallhydroxids, -

carbonats oder –hydrogencarbonats wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat durchgeführt. Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln VI und VII wird im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder einem Ether wie THF, Dioxan oder DME oder einer Mischung von Lösungsmitteln bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 80°C, beispielsweise Temperaturen von etwa 40°C bis etwa 80°C, in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Alkoxids wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kaliummethoxid oder Kalium-tert.-butoxid, durchgeführt.

10

Wenn die Gruppe R' in der Verbindung der Formel VI für Hydroxy steht, kann die Cyclisierung der Verbindung der Formel VI zu der Verbindung der Formel VII günstigerweise in Gegenwart eines Halogenierungsmittels wie eines Phosphorhalogenids, wie Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxidchlorid oder einer

15

Mischung davon, in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 100°C, beispielsweise Temperaturen von etwa 50°C bis etwa 80°C, durchgeführt werden. Wenn die Gruppe R' in der Verbindung der Formel VI für

20

Halogen wie Chlor steht, kann die Cyclisierung der Verbindung der Formel VI zu der Verbindung der Formel VII thermisch durchgeführt werden, beispielsweise durch Erhitzen der Verbindung der Formel VI in einem inerten Lösungsmittel wie einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, Xylol oder Chlorbenzol oder einem Amid, beispielsweise DMF, DMA oder NMP, oder einem Nitril, beispielsweise Acetonitril, auf Temperaturen von etwa 100°C bis etwa 200°C, beispielsweise auf Temperaturen von etwa 120°C bis etwa 180°C, gegebenenfalls unter Druck und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie eines tertiären Amins, beispielsweise Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder N-Methylmorpholin, oder einer anorganischen Base, beispielsweise eines

30

Alkalimetallhydroxids, -carbonats oder –hydrogencarbonats wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder

Natriumhydrogencarbonat. Die thermische Cyclisierung kann günstigerweise in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt werden.

Die Kupplung von Verbindungen der Formel VIII mit Verbindungen der Formel VII
5 kann durch Reaktionen verschiedener Typen durchgeführt werden, wie oben bereit angegeben, beispielsweise über eine Alkylierungsreaktion. So kann die Phenylengruppe in Verbindung VII beispielsweise dann, wenn sie eine Hydroxygruppe, die FG¹ repräsentiert, trägt, unter Verwendung einer Verbindung der Formel VIII, in der FG² für eine für nukleophile Substitutionsreaktionen geeignete
10 Abgangsgruppe wie ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Iod oder eine Sulfonyloxygruppe wie Methansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy steht, alkyliert werden. Die nukleophile Substitutionsreaktion an dem Kohlenstoffatom der Verbindung der Formel VIII, die die Gruppe FG² trägt, kann unter
15 Standardbedingungen für derartige Reaktionen, die dem Fachmann gut bekannt sind, durchgeführt werden. Im Allgemeinen wird die Umsetzung je nach den Besonderheiten des jeweiligen Falls in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Wasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan, einem Ether wie THF, Dioxan, Dibutylether, Diisopropylether oder DME, einem Alkohol wie Methanol,
20 Ethanol oder Isopropanol, einem Keton wie Aceton oder Butan-2-on, einem Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, einem Nitril wie Acetonitril, einem Amid wie N,N-Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidin-2-on, oder einer Mischung von Lösungsmitteln bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 100°C, beispielsweise bei Temperaturen von etwa 40°C bis etwa 80°C durchgeführt. Im Allgemeinen ist es
25 günstig, zur Erhöhung der Nukleophilie der Verbindung der Formel XIII und/oder zur Bindung einer Säure, die bei der Umsetzung freigesetzt wird, eine Base, beispielsweise ein Base, beispielsweise ein tertiäres Amin, wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder N-Methylmorpholin, oder eine anorganische Base wie Alkalimetallhydrid, -hydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat wie Natriumhydrid,
30 Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat oder ein Alkoxid oder Amid wie

Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kaliummethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid zuzusetzen. Eine Verbindung der Formel VII, worin FG^1 für Hydroxy steht, kann auch vor der Umsetzung mit der Verbindung der Formel VIII separat mit einer Base behandelt und in ein Salz umgewandelt werden. Eine Verbindung der Formel VII, worin FG^1 für Hydroxy steht, kann nicht nur durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel VIII, worin FG^2 für eine Abgangsgruppe wie angegeben steht, in eine Verbindung der Formel IX umgewandelt werden, sondern auch durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, d.h. mit einer Verbindung der Formel VIII, worin FG^2 für Hydroxy steht, unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart eines Azodicarboxylats wie Diethylazodicarboxylat oder Diisopropylazodicarboxylat und eines Phosphins wie Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in einem inerten aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether wie THF oder Dioxan (s. O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

Die Verbindung der Formel IX kann bereits eine Verbindung der Formel II sein und bei der Umsetzung mit der Verbindung der Formel III eingesetzt werden, wenn sie aus einer Verbindung der Formel VI, worin R' für Halogen, wie Chlor, steht, erhalten worden ist und das Halogenatom im Cyclisierungsprodukt im Verlauf der Synthese nicht ersetzt worden ist, beispielsweise durch eine Hydroxygruppe während der Aufarbeitung, oder wenn sie aus einer Verbindung der Formel VI, worin R' für Hydroxy steht, erhalten worden ist und gleichzeitig mit der Cyclisierung die zweite Hydroxygruppe in der Verbindung der Formel VI halogeniert wird, beispielsweise durch ein Chloratom ersetzt wird, wie es bei der Cyclisierung mit Hilfe eines Phosphorhalogenids vorkommen kann. Wenn eine Verbindung der Formel VII, worin R' für Hydroxy steht, als Cyclisierungsprodukt erhalten wird, kann die Hydroxygruppe in der Verbindung der Formel IX unter Standardbedingungen in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit einem Halogenierungsmittel wie einem Phosphorhalogenid in ein Halogenatom wie ein Chloratom oder durch Behandlung mit einem Sulfonylchlorid oder Sulfonsäureanhydrid in eine Sulfonyloxygruppe gemäß obigen Angaben. Je nach

den Besonderheiten des speziellen Falls, wie der Reaktivität der spezifischen Verbindung der Formel III, die mit der Verbindung der Formel II umzusetzen ist, kann es auch vorteilhaft sein, die Gruppe R' in einer Verbindung der Formel IX zu modifizieren, selbst wenn es sich dabei bereits um eine Abgangsgruppe handelt. So

5 kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel IX, worin R' für Halogen, wie Chlor, steht, durch Behandlung mit einer Alkansulfinsäure der Formel Alk-S(O)-OH, worin Alk für (C₁-C₄)-Alkyl steht, in eine Verbindung der Formel II, worin L¹ für die Gruppe -S(O)₂-Alk steht und die dann mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt wird, umwandeln. Eine derartige Umwandlung wird im allgemeinen in Gegenwart

10 einer Base, wie eines Alkalimetallhydrids, -hydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff oder chlorierten Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform oder Dichlorethan,

15 einem Ether wie THF, Dioxan, Dibutylether, Diisopropylether oder DME, einem Amid wie DMF oder NMP, oder einer Mischung von Lösungsmitteln bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 150°C, beispielsweise bei Temperaturen von etwa 50°C bis etwa 120°C, durchgeführt. Eine Alkansulfinsäure kann auch vor der Umsetzung mit der Verbindung der Formel IX separat mit einer Base behandelt und in ein Salz

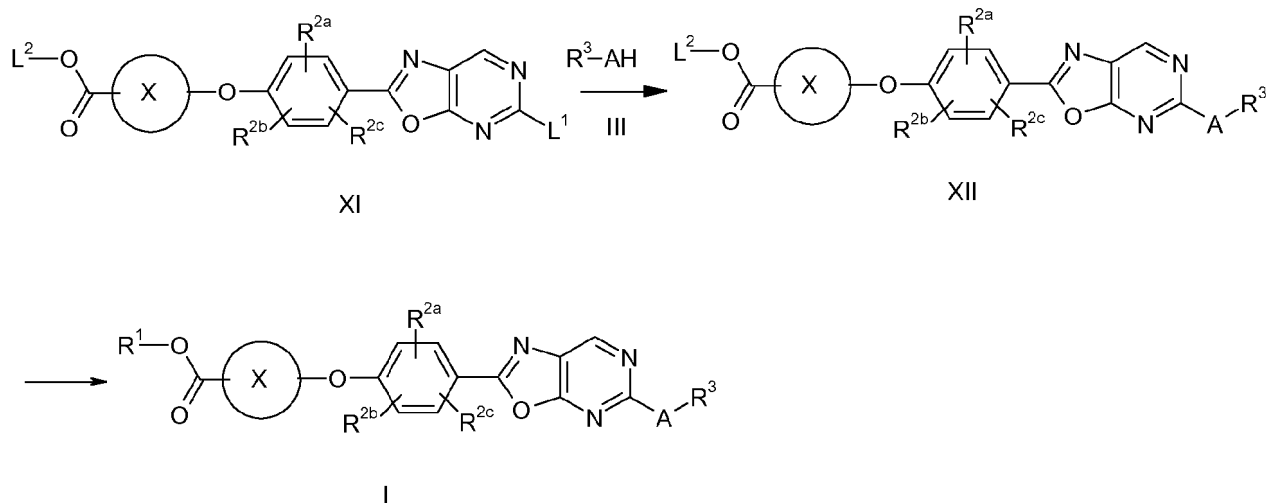
20 umgewandelt werden.

Man kann auch die Reihenfolge der Schritte bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I ändern und beispielsweise die Gruppe -A-R³ in einer früheren Stufe durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII, worin R' für eine Abgangsgruppe

25 steht, oder durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII, die die Gruppe L¹ gemäß obiger Definition enthält, die durch Umwandlung der Gruppe R' in die Gruppe L¹ aus einer Verbindung der Formel VII erhalten worden ist, mit einer Verbindung der Formel III einführen und das erhaltene Produkt mit einer Verbindung der Formel VIII zu der Verbindung der Formel I umsetzen. Die obigen Ausführungen zur Umsetzung

30 der Verbindung der Formeln II und III und die Umsetzung der Verbindungen der

Formeln VII und VIII gelten entsprechend für entsprechende Reaktionsschritte bei einer derartigen Synthese der Verbindungen der Formel I.



5

Entsprechend kann auch die Reihenfolge der Schritte beim Abschluss der Synthese von Verbindungen der Formel I variiert werden. Zum Beispiel kann R^1 während der weiter oben beschriebenen Synthese als Abgangsgruppe L^2 in Verbindung XII vorliegen, die auf der letzten Synthesestufe entfernt wird, um die Gruppe R^1

- 10 freizusetzen. Zum Beispiel ist L^1 eine Benzylgruppe, die mit geeigneten Bedingungen, zum Beispiel einer Hydrierung, abgespalten wird. Eine Zusammenfassung von Schutzgruppen Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen findet sich in der Literatur, beispielsweise in P. J. Kocienski, *Protecting Groups* (Thieme Verlag, 1994), oder T. W. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1999).
- 15

Weitere Verbindungen der Formel I sind aus geeigneten, nach den obenbeschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen durch Funktionalisierung oder Modifizierung von enthaltenen funktionellen Gruppen nach

- 20 Standardverfahrensweisen erhältlich, beispielsweise durch Veresterung, Amidierung, Hydrolyse, Veretherung, Alkylierung, Acylierung, Sulfonylierung, Reduktion, Oxidation, Umwandlung in Salze u.a. So kann beispielsweise eine Hydroxygruppe, die aus einer Ethergruppe durch Etherspaltung, beispielsweise mit Hilfe von

Bortribromid, oder aus einer geschützten Hydroxygruppe durch Entschützung freigesetzt werden kann, zu einem Carbonsäureester oder einem Sulfonsäureester verestert oder verethert werden. Veretherungen von Hydroxygruppen können günstigerweise durch Alkylierung mit der jeweiligen Halogenverbindung, 5 beispielsweise einem Bromid oder Iodid, in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Alkalimetallcarbonats wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Amid wie DMF oder NMP oder einem Keton wie Aceton oder Butan-2-on oder mit dem jeweiligen Alkohol unter den oben angesprochenen Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden. Eine 10 Hydroxygruppe kann durch Behandlung mit einem Halogenierungsmittel in ein Halogenid umgewandelt werden. Ein Halogenatom kann in einer Substitutionsreaktion, bei der es sich auch um eine Übergangsmetallkatalysierte Reaktion handeln kann, durch verschiedene Gruppen ersetzt werden. Eine Nitrogruppe kann zu einer Aminogruppe reduziert werden, beispielsweise durch 15 katalytische Hydrierung. Eine Aminogruppe kann unter Standardbedingungen für die Alkylierung, beispielsweise durch Umsetzung mit einer Halogenverbindung oder durch reduktive Aminierung einer Carbonylverbindung, oder für die Acylierung oder Sulfonylierung, beispielsweise durch Umsetzung mit einem reaktiven Carbonsäurederivat wie einem Säurechlorid oder Anhydrid oder einem 20 Sulfonsäurechlorid oder mit einer aktivierten Carbonsäure, die aus der Carbonsäure beispielsweise durch Behandlung mit einem Kupplungsmittel wie N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), einem Carbodiimid wie 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), O- 25 (Cyano(ethoxycarbonyl)methylenamino)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU) oder [(Benzotriazol-1-yloxy)dimethylaminomethylen]dimethylammoniumtetrafluoroborat (TBTU) erhältlich ist, modifiziert werden. Eine Carbonsäureestergruppe kann unter sauren oder basischen Bedingungen zu einer Carbonsäure hydrolysiert werden. Eine 30 Carbonsäuregruppe kann wie oben erwähnt aktiviert oder in ein reaktives Derivat umgewandelt und mit einem Alkohol oder einem Amin oder Ammoniak zu einem

- Ester oder Amid umgesetzt werden. Ein primäres Amid kann zu einem Nitril dehydratisiert werden. Ein Schwefelatom, beispielsweise in einer Alkyl-S-Gruppe oder in einem heterocyclischen Ring, kann mit einem Peroxid wie Wasserstoffperoxid oder einer Persäure zu einer Sulfoxidgruppierung S(O) oder einer Sulfongruppierung S(O)₂ oxidiert werden. Eine Carbonsäuregruppe, eine Carbonsäureestergruppe und eine Ketongruppe können zu einem Alkohol reduziert werden, beispielsweise mit Hilfe eines komplexen Hydrids wie Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumborhydrid.
- 10 Alle bei den oben beschriebenen Synthesen der Verbindungen der Formel I verwendeten Reaktionen sind dem Fachmann an sich gut bekannt und können unter Standardbedingungen gemäß oder in Analogie zu in der Literatur, beispielsweise in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York,
- 15 beschriebenen Verfahrensweisen durchgeführt werden. Falls gewünscht, können die erhaltenen Verbindungen der Formel I sowie etwaige Zwischenverbindungen nach herkömmlichen Reinigungsverfahrensweisen gereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisieren oder Chromatographie. Wie bereits erwähnt, können alle bei den oben beschriebenen Synthesen eingesetzten Ausgangsverbindungen und
- 20 Zwischenprodukte, die eine saure oder basische Gruppe enthalten, auch in Form von Salzen eingesetzt werden und alle Zwischenprodukte und entgültigen Zielverbindungen können auch in Form von Salzen erhalten werden. Wie ebenfalls oben erwähnt, kann es je nach den Umständen des jeweiligen Falls zur Vermeidung eines unerwünschten Verlaufs einer Reaktion oder von Nebenreaktionen im Lauf der
- 25 Synthese einer Verbindung im allgemeinen erforderlich oder vorteilhaft sein, funktionelle Gruppen durch die Einführung von Schutzgruppen zeitweilig zu blockieren und sie in einer späteren Stufe der Synthese wieder zu entschützen oder funktionelle Gruppen in Form von Vorläufergruppen, die später in die gewünschten funktionellen Gruppen umgewandelt werden, einzuführen. Als Beispiele für
- 30 Schutzgruppen seien Aminoschutzgruppen genannt, bei denen es sich um Acylgruppen oder Alkyloxycarbonylgruppen, beispielsweise eine tert.-

Butyloxycarbonylgruppe (=Boc), die durch Behandlung mit Trifluoressigsäure (=TFA) abgespalten werden kann, eine Benzyloxycarbonylgruppe, die durch katalytische Hydrierung abgespalten werden kann, oder eine Fluoren-9-ylmethoxycarbonylgruppe, die durch Behandlung mit Piperidin abgespalten werden kann, handeln kann, und Schutzgruppen von Carbonsäuregruppen, die als Estergruppen, wie tert.-Butylester, die durch Behandlung mit Trifluoressigsäure geschützt werden können, oder Benzylester, die durch katalytische Hydrierung geschützt werden können, geschützt werden können. Als Beispiel für eine Vorläufergruppe sei die Nitrogruppe genannt, die durch Reduktion, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, in eine Aminogruppe umgewandelt werden kann. Derartige Synthesestrategien und Schutzgruppen und Vorläufergruppen, die in einem bestimmten Fall geeignet sind, sind dem Fachmann bekannt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukte, die bei der Synthese der Verbindungen der Formel I vorkommen, einschließlich der Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, XI und XII, worin A, X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R', FG¹, FG², L¹ und L² wie oben definiert sind, in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis und ihre Salze und Solvate derartiger Verbindungen oder derartiger Salze und ihre Verwendung als Zwischenprodukte. Die Erfindung schließt auch alle tautomeren Formen der Zwischenprodukte und Ausgangsverbindungen ein. Alle oben bezüglich der Verbindungen der Formel I angegebenen Erklärungen und Ausführungsformen gelten entsprechend auch für die Zwischenprodukte und Ausgangsverbindungen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die hier offenbarten neuen spezifischen Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukte. Unabhängig davon, ob sie als freie Verbindung und/oder als spezifisches Salz offenbart sind, sind sie sowohl in Form der freien Verbindungen als auch in Form ihrer Salze und im Fall der Offenbarung eines spezifischen Salzes zusätzlich in Form dieses spezifischen Salzes und in Form von Solvaten derartiger Verbindungen oder derartiger Salze Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen, können Tieren, vorzugsweise Säugetieren einschließlich Menschen, als Pharmazeutika für sich alleine, in

5 Mischungen miteinander oder in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen einschließlich wäßriger, alkoholischer und ölicher Lösungen, Säften, Tropfen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, rektal, beispielsweise in Form von

10 Suppositorien, oder parenteral, beispielsweise in Form von Lösungen zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion oder Infusion, insbesondere wäßrigen Lösungen, durchgeführt werden. Die Verbindungen der Formel I können des weiteren in Modi der lokalen Arzneistoffzufuhr verwendet werden, beispielsweise in beschichteten Stents zur Verhinderung oder Verringerung der In-Stent-Restenose

15 oder durch lokale Anwendung mit Hilfe eines Katheters. Die geeignete Verabreichungsform hängt u.a. von der zu behandelnden Erkrankung und ihrer Schwere ab.

Die Verabreichung der Verbindungen der Formel I, kann auch topisch erfolgen.

20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Gel, Hydrogel, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,0001 bis 15 Gew.-% der

25 Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,0005 bis 2%.

In einer Ausführungsform liegt die topische Zubereitung als Gel vor.

In einer weiteren Ausführungsform liegt die topische Formulierung als Hydrogel vor.

Unter einem Hydrogel wird ein Wasser enthaltendes, aber wasserunlösliches Polymer, dessen Moleküle chemisch, z. B. durch kovalente oder ionische

30 Bindungen, oder physikalisch, z. B. durch Verschlaufen der Polymerketten, zu einem dreidimensionalen Netzwerk verknüpft sind verstanden. Durch eingebaute hydrophile

Polymerkomponenten quellen sie in Wasser unter beträchtlicher Volumenzunahme, ohne aber ihren stofflichen Zusammenhalt zu verlieren. Ein Hydrogel besteht beispielsweise aus einem hydrophilen Lösungsmittel (z.B. Wasser), einem Feuchthaltemittel (z.B. Glycerol) und einem Gelbildner (z.B. Croscarmellose-Natrium).

Die folgenden Beispiele zeigen geeignete Gelzubereitungen:

Zubereitungsbeispiel 1

10

Verbindung aus Beispiel 1	0.0004%
Glycerol 85%	10%
Methylparaben	0.2%
Propylparaben	0.03%
15 Croscarmellose-Natrium	4%
HCl / NaOH	qs (zum Einstellen auf pH 7.5)
Wasser	ad 100%

Zubereitungsbeispiel 2

20

Verbindung aus Beispiel 1	0.04%
Glycerol 85%	10%
Methylparaben	0.2%
Propylparaben	0.03%
25 Croscarmellose-Natrium	4%
HCl / NaOH	qs (zum Einstellen auf pH 7.5)
Wasser	ad 100%

30

Zubereitungsbeispiel 3

- | | | |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| | Verbindung aus Beispiel 1 | 0.0004% |
| | PEG400 | 10% |
| | Methylparaben | 0.2% |
| 5 | Propylparaben | 0.03% |
| | Croscarmellose-Natrium | 4% |
| | HCl / NaOH | qs (zum Einstellen auf pH 7.5) |
| | Wasser | ad 100% |
- 10 Zubereitungsbeispiel 4
- | | | |
|----|---------------------------|--------------------------------|
| | Verbindung aus Beispiel 1 | 0.04% |
| | PEG400 | 10% |
| | Methylparaben | 0.2% |
| 15 | Propylparaben | 0.03% |
| | Croscarmellose-Natrium | 4% |
| | HCl / NaOH | qs (zum Einstellen auf pH 7.5) |
| | Wasser | ad 100% |
- 20 Die Hydrogele sind Zubereitung zur dermalen Anwendung. Die Hydrogele können auf offene Wundareale aufgetragen werden. Die Hydrogele enthalten den Arzneistoff in gelöster Form, wodurch eine schnelle Haut- und Gewebepetration gewährleistet ist.
- Durch einen aseptischen Herstellprozess wird gewährleistet, dass durch die
- 25 Applikation des Arzneimittels keine zusätzlichen mikrobiologischen Verunreinigungen in die Wunde gelangen. In einer Ausführungsform werden zusätzlich in das Hydrogel Konservierungsmittel (Methyl- und Propylparabene) eingearbeitet, um die Keimbelastung gering zu halten.
- 30 In einer Ausführungsform enthält das Hydrogel die Verbindungen der Formel I, in Konzentrationen von 0.04 – 0.0004% (m/m).

Das aseptische Hydrogel wird in geeigneten sterilen Behältern gelagert. In einer Ausführungsform wird das Hydrogel in sterilen Behältern aus Polypropylen gelagert.

5

Die Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder Solvate in den pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt normalerweise im Bereich von etwa 0,2 bis etwa 800 mg, beispielsweise von etwa 0,5 bis etwa 500 mg, beispielsweise von etwa 1 bis etwa 200 mg, pro Einheitsdosis, kann aber je nach Art der pharmazeutischen Zusammensetzung auch höher sein. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten in der Regel etwa 0,5 bis etwa 90 Gew.-% der Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder Solvate. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Art und Weise hergestellt werden. Hierzu bringt man eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch akzeptablen Salze und/oder Solvate zusammen mit einer oder mehreren festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägersubstanzen oder Vehikeln und/oder Additiven oder Hilfssubstanzen und dann, wenn ein Kombinationsmedikament gewünscht ist, anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine für die Verabreichung und Dosierung geeignete Form, die dann in der Human- oder Tiermedizin verwendet werden kann. Als Trägersubstanzen und Additive können geeignete organische und anorganische Substanzen verwendet werden, die mit den Verbindungen der Formel I oder ihren physiologisch akzeptablen Salzen oder Solvaten nicht in unerwünschter Weise reagieren. Als Beispiele für Additivtypen, die in den pharmazeutischen Zusammensetzungen und Medikamenten enthalten sein können, seien Gleitmittel, Konservierungsstoffe, Verdicker, Stabilisatoren, Sprengmittel, Netzmittel, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Emulgatoren, Salze, beispielsweise zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Puffersubstanzen, Farbmittel, Geschmacksstoffe und aromatische Substanzen genannt. Beispiele für Trägersubstanzen und Additive sind Wasser, physiologische Natriumchloridlösung, Pflanzenöle, Wachse, Alkohole wie

30

Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Benzylalkohole oder Glycerin, Polyole, Mannit, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Glycerintriacetat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Cellulose, Kohlenhydrate wie Lactose, Glucose, Saccharose oder Stärke wie Maisstärke, Stearinsäure und Stearinsäuresalze wie Magnesiumstearat, Talk, Lanolin, Vaseline oder Mischungen davon, beispielsweise Mischungen von Wasser mit einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln wie Mischungen von Wasser mit Alkoholen. Man kann die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch akzeptablen Salze und Solvate auch lyophilisieren und die erhaltenen Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionszusammensetzungen verwenden.

Die Dosierung einer zu verabreichenden Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch akzeptablen Salzes und/oder Solvats davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich zur Erzielung einer optimalen Wirkung vom Arzt nach den üblichen Regeln und Verfahrensweisen den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie beispielsweise ab von der Art und Schwere der zu behandelnden Störung, von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tiers, von der Effizienz und Wirkdauer der verwendeten Verbindung, davon, ob die Behandlung für die Therapie einer akuten oder chronischen Erkrankung oder prophylaktisch ist, oder davon, ob neben einer Verbindung der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von beispielsweise etwa 0,01 mg/kg bis etwa 100 mg/kg oder von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg oder von etwa 0,3 mg/kg bis etwa 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) zur Verabreichung an einen 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse angemessen. Die Tagesdosis kann dabei als Einzeldosis verabreicht oder, insbesondere bei Verabreichung größerer Mengen, in mehrere, beispielsweise zwei, drei oder vier, Einzeldosen aufgeteilt werden. Die Verabreichung kann auch kontinuierlich durchgeführt werden, beispielsweise durch kontinuierliche Infusion oder Injektion. Im Einzelfall kann es je nach dem individuellen Verhalten erforderlich sein, von den angegebenen Dosierungen nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Wenn Beispielsverbindungen mit einer basischen Gruppe durch präparative Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) an Umkehrphasen-Säulenmaterial (RP-Säulenmaterial) gereinigt wurden und es sich bei dem Elutionsmittel wie üblich um eine Gradientenmischung von Wasser und Acetonitril mit Trifluoressigsäure (TFA) handelte, wurden sie je nach den Einzelheiten der Aufarbeitung wie Verdampfungs- oder Lyophilisierungsbedingungen zum Teil in Form ihres Säureadditionssalzes mit Trifluoressigsäure erhalten. In den Namen der Beispielsverbindungen und ihren Strukturformeln ist jegliche derartige enthaltene Trifluoressigsäure nicht angegeben.

Die hergestellten Verbindungen wurden im allgemeinen durch spektroskopische Daten und chromatografische Daten, insbesondere Massenspektrum (MS) und HPLC-Retentionszeiten (R_t ; in min), die durch kombinierte analytische HPLC/MS-Charakterisierung (LC/MS) erhalten wurden, und/oder NMR-Spektren (NMR=kernmagnetische Resonanz), charakterisiert. Bei der NMR-Charakterisierung sind die chemische Verschiebung δ (in ppm), die Zahl der Wasserstoffatome und die Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, dt = doppeltes Triplett, q = Quartett, m = Multiplett; br = breit) der Signale angegeben. Bei der MS-Charakterisierung ist im allgemeinen die Massenzahl (m/z) des Peaks des Molekülions M , z.B. M^+ , oder eines verwandten Ions wie des Ions $M+1$, z.B. $[M+1]^+$, d.h. des protonierten Molekülions $[M+H]^+$, das je nach der verwendeten Ionisierungsmethode gebildet wurde, angegeben. Bei der Ionisierungsmethode handelte es sich im allgemeinen um Elektrospray-Ionisierung (ESI). Es wurden die folgenden LC/MS-Bedingungen verwendet.

Methode LC1

Säule: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; Durchfluß: 0,9 ml/min; Elutionsmittel A: Wasser + 0,1% Ameisensäure; Elutionsmittel B: Acetonitril + 0,08 % Ameisensäure; Gradient: von 95% A + 5% B bis 5% A + 95% B in 1,1 min, dann 5% A + 95% B für 0,6 min; MS-Ionisationsmethode: ESI^+

Methode LC2 (FRA)

Säule: Phenomenex, 4 μ M, 10 x 2 mm, 1,7 μ m; Durchfluß: 1,1 ml/min; Elutionsmittel A: Wasser + 0,05% Trifluoressigsäure; Elutionsmittel B: Acetonitril; Gradient: von 93% A + 7% B bis 5% A + 95% B in 1,2 min, dann 5% A + 95% B für 0,2 min; MS-Ionisationsmethode: ESI⁺

Methode LC3

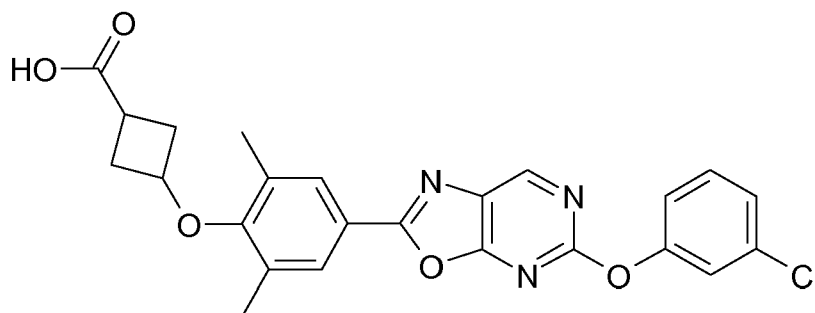
Säule: UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 μ m; Durchfluß: 0,9 ml/min; Elutionsmittel A: Wasser + 0,05% Ameisensäure; Elutionsmittel B: Acetonitril + 0,035 % Ameisensäure; Gradient: von 98% A + 2% B bis 5% A + 95% B in 2 min, dann 5% A + 95% B für 0,6 min; MS-Ionisationsmethode: ESI⁺

Methode LC4

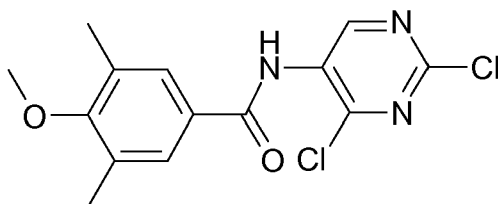
Säule: XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μ m; Durchfluß: 0,9 ml/min; Elutionsmittel A: Wasser + 0,1% Ameisensäure; Elutionsmittel B: Acetonitril + 0,1 % Ameisensäure; Gradient: von 97% A + 3% B bis 40% A + 60% B in 3,5 min, dann von 40% A + 60% B bis 2% A + 98% B in 0,5 min, dann 2% A + 98% B für 1 min; MS-Ionisationsmethode: ESI⁺

Beispiel 1

3-{4-[5-(3-Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure



(a) N-(2,4-Dichlorpyrimidin-5-yl)-4-methoxy-3,5-dimethylbenzamid

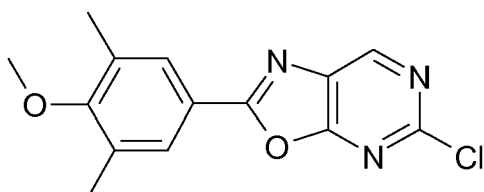


Eine Mischung von 25 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 25 ml Wasser wurde mit 3,2 g 5-Amino-2,4-dichlorpyrimidin in 50 ml Essigsäureethylester versetzt. Über einen Zeitraum von 15 min wurde bei Raumtemperatur eine

- 5 Lösung von 4,9 g 3,5-Dimethyl-4-methoxybenzoylchlorid zugegeben. Die Mischung wurde 4 h intensiv gemischt. Dann wurden die Schichten getrennt, wonach die wäßrige Schicht zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert wurde. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, was 7,54 g Rohprodukt ergab. Das Rohprodukt wurde mit 25 ml Isopropanol trituriert.
- 10 Nach Filtrieren und Waschen mit 10 ml Isopropanol wurden 2,74 g der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

LC/MS (Methode LC2): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 326,0$; $328,0$ $[M+H]^+$ (Di-Chlor-Muster)

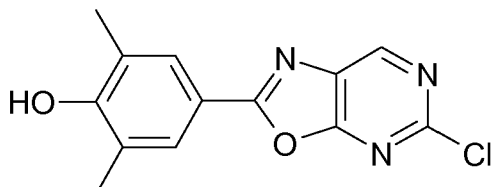
(b) 5-Chlor-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)oxazolo[5,4-d]pyrimidin



- 15 Eine Lösung von 2,74 g N-(2,4-Dichlorpyrimidin-5-yl)-4-methoxy-3,5-dimethylbenzamid und 3,2 ml of N,N-Diisopropylethylamin in 17 ml Acetonitril wurde in zwei Chargen aufgespalten, die jeweils in einem Mikrowellenreaktor 1 h auf 160°C erhitzt wurden. Nach Wiedervereinigung der Chargen wurde der Niederschlag abfiltriert,
- 20 was 600 mg der Titelverbindung in Form eines dunklen, aber recht reinen Feststoffs (600 mg) ergab. Nach Abziehen der Lösungen von der Mutterlauge im Vakuum wurde der Rückstand Kieselgelchromatographie (Heptan/Essigsäureethylester-Gradient) unterworfen, was weitere 600 mg der Titelverbindung in Form eines blaßgelben Feststoffs ergab.

- 25 LC/MS (Methode LC2): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 290,0$ $[M+H]^+$

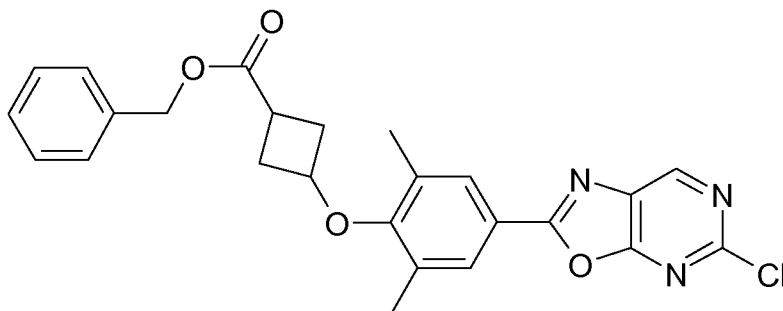
(c) 4-(5-Chloroxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenol



Eine Lösung von 1,2 g 5-Chlor-2-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)oxazolo[5,4-d]-
 5 pyrimidin in 42 ml Dichlormethan wurde auf 0°C abgekühlt und über einen Zeitraum
 von 10 min mit 10 ml einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt.
 Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann mit weiteren 3 ml einer 1 M
 Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach einer weiteren Stunde
 Rühren wurden langsam 20 ml gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung
 10 zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, was 1 g
 der Titelverbindung ergab.

LC/MS (Methode LC2): Rt = 0,93 min; m/z = 276,0 [M+H]⁺

(d) 3-[4-(5-Chloroxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-cyclobutan-
 15 carbonsäurebenzylester



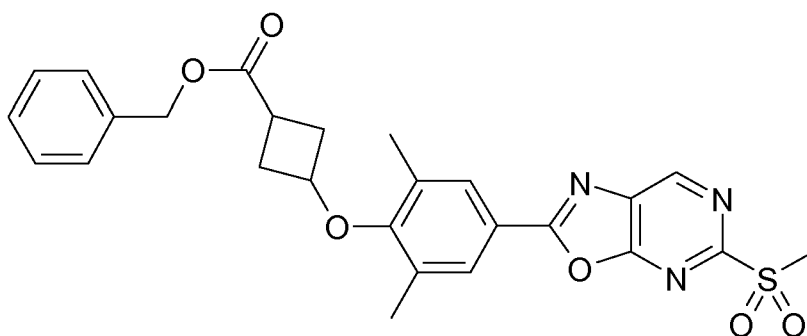
Bei 0°C wurden 1,14 g Triphenylphosphin und 0,69 ml Diethylazodicarboxylat in
 30 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und für 15 min gerührt. Dann wurde der Ansatz mit
 20 1,00 g 4-(5-Chloroxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenol, 0,61 ml
 Triethylamin und 0,90 g 3-Hydroxy-cyclobutancarbonsäurebenzylester versetzt und
 unter Argon zunächst für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden erneut
 1,14 g Triphenylphosphin und 0,69 ml Diethylazodicarboxylat zugegeben und der

Ansatz für 12 h gerührt. Nach erneuter Zugabe von 1,14 g Triphenylphosphin und 0,69 ml Diethylazodicarboxylat und 2 weiteren Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der Ansatz eingengt und der resultierende Rückstand

5 aufgereinigt. Man erhielt 1,45 g (86%) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode LC1): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 464,1$ $[M+H]^+$

(e) 3-[4-(5-Methansulfonyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-cyclobutancarbonsäurebenzylester



10

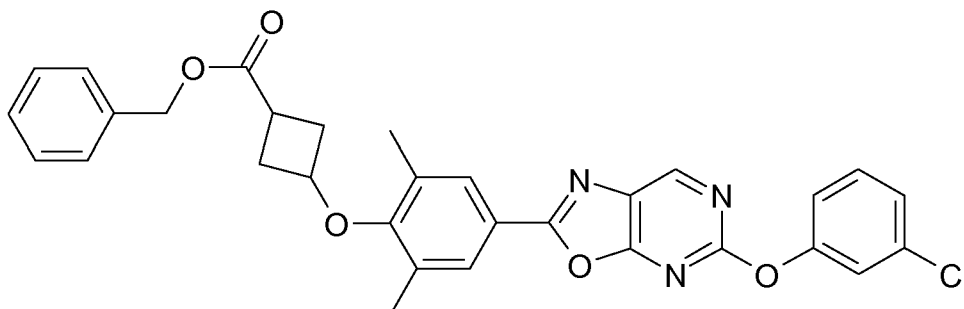
Eine Lösung von 200 mg 3-[4-(5-Chloroxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-cyclobutancarbonsäurebenzylester und 48 mg Natriummethylsulfat in 4 ml N,N-Dimethylformamid wurde in einem Mikrowellenreaktor für 60 min auf 100°C erhitzt. Bei Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und mit DMF nachgewaschen.

15 Das Filtrat wurde eingengt und der daraus erhaltene Rückstand über präparative HPLC aufgereinigt. Man erhielt 71 mg (32%) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode LC1): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$

(f) 3-{4-[5-(3-Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäurebenzylester

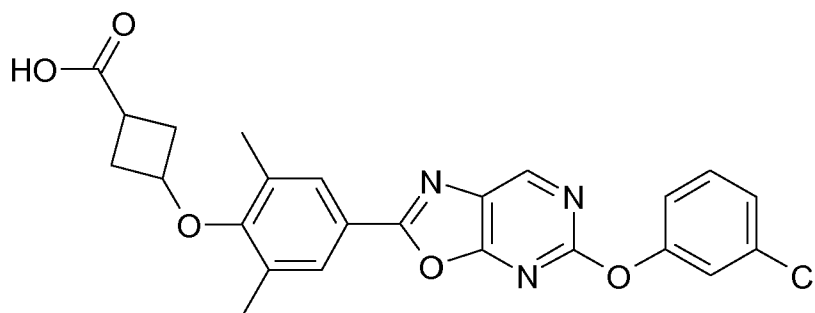
20



Zu einer Lösung von 70 mg 3-[4-(5-Methanesulfonyl-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-cyclobutancarbonsäurebenzylester in 5 ml N,N-Dimethylformamid wurden 48 mg Kaliumcarbonat und 20 mg 3-Chlorphenol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1,5 h bei Raumtemperatur und für weitere 4 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 77 mg (100%) der Titelverbindung, die ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

10 LC/MS (Methode LC1): Rt = 1,51 min; m/z = 566,1 [M+H]⁺

(g) 3-{4-[5-(3-Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure



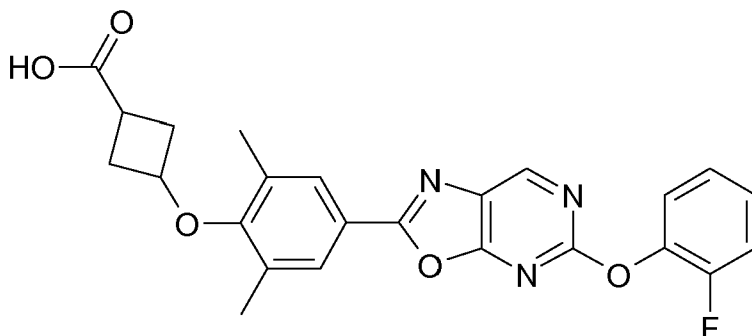
15 77 mg 3-{4-[5-(3-Chlorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäurebenzylester wurden in 4,4 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 2,5 mg Palladium auf Kohle (5%) versetzt und bei 3 bar bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 h wurde der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und nach Aufreinigung über präparative HPLC wurden 20 mg (32%) der Titelverbindung erhalten.

20 LC/MS (Methode LC1): Rt = 1,36 min; m/z = 466,1 [M+H]⁺

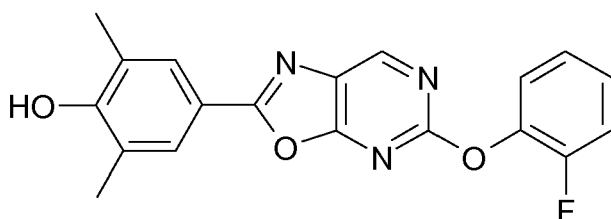
Beispiel 2

3-{4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure

25



(a) 4-[5-(2-Fluorophenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol

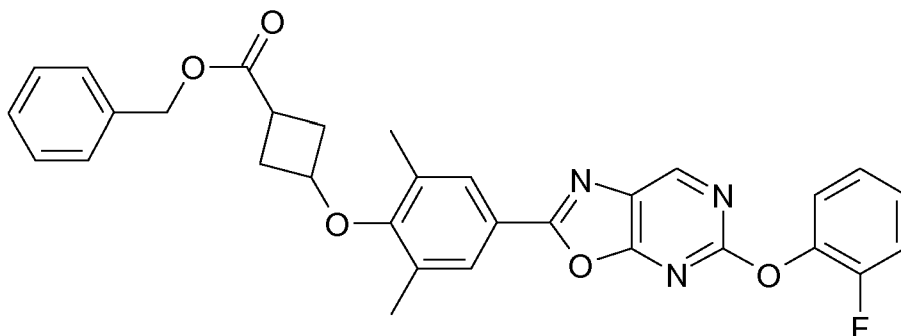


Zu einer Lösung von 1,12 ml 2-Fluorphenol in 40 ml trockenem N,N-

- 5 Dimethylacetamid gibt man portionsweise unter Argon 0,48 g Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl). Nach 30 min bei Raumtemperatur wird eine Suspension von 2,78 g 4-(5-Chloroxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl)-2,6-dimethyl-phenol (s. Bsp. 1 (c)) in 60 ml ml trockenem N,N-Dimethylacetamid zugegeben und die Reaktion für 1,5 h bei 60°C und 5,5 h bei 80°C gerührt. Danach wurden erneut 1,12 ml 2-Fluorphenol in 40 ml
- 10 trockenem N,N-Dimethylacetamid unter Argon mit 0,48 g Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) zur Reaktion gebracht und diese Mischung bei Raumtemperatur zum Ansatz gegeben. Nach weiteren 9 h bei 80°C wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei
- 15 45°C getrocknet. Man erhielt so 3,37 g (96%) der Titelverbindung, die ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

LC/MS (Methode LC2): Rt = 1,03 min; m/z = 352,1 [M+H]⁺

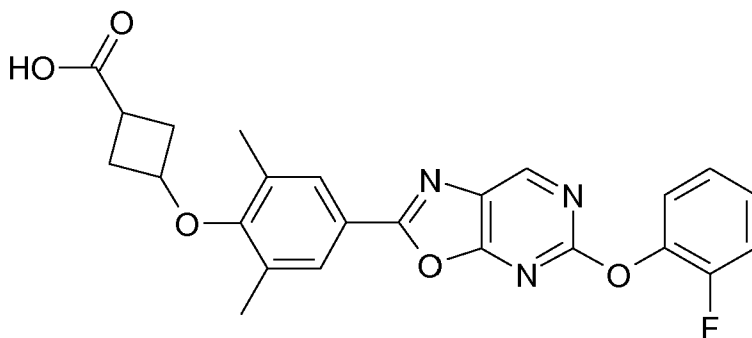
- (b) 3-{4-[5-(2-Fluorophenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-
- 20 cyclobutancarbonsäurebenzylester



Bei 0°C wurden 179 mg Triphenylphosphin und 107 µl Diethylazodicarboxylat in 4,5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und für 15 min gerührt. Dann wurde der Ansatz mit 200 mg 4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenol, 95 µl Triethylamin und 141 mg 3-Hydroxy-cyclobutancarbonsäurebenzylester versetzt und unter Argon zunächst für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden erneut 179 mg Triphenylphosphin und 107 µl Diethylazodicarboxylat zugegeben und der Ansatz für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz eingeeengt und der resultierende Rückstand wurde über Flashchromatographie (Kieselgel, Heptan/Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhielt 216 mg (70%) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode LC2): Rt = 1,32 min; m/z = 540,1 [M+H]⁺

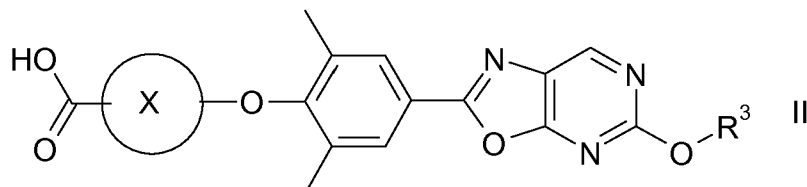
(c) 3-{4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäure



In Analogie zu Beispiel 1 (g) wurden 216 mg 3-{4-[5-(2-Fluorphenoxy)-oxazolo[5,4-d]pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethyl-phenoxy}-cyclobutancarbonsäurebenzylester in einer katalytischen Hydrierung zu 83 mg (46%) der Titelverbindung umgesetzt.

LC/MS (Methode LC1): Rt = 1,33 min; m/z = 450,1 [M+H]⁺

Weitere Beispiele, die Analog zu Beispiel 1 hergestellt wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgelistet



5 Tabelle 2

Beispiel	X	R3	LC/MS Methode	m/z [M+H] ⁺	Rt [min]
3	1,3-Cyclobutyldiyl	2,4-Difluorphenyl	LC3	468.23	2.05
4	1,3-Cyclobutyldiyl	2-Fluor-3-trifluormethylphenyl	LC3	518.24	2.12
5	1,3-Cyclobutyldiyl	2-Chlorphenyl	LC4	466.24	4.82
6	1,3-Cyclobutyldiyl	3,5-Difluorphenyl	LC3	468.24	2.08
7	1,3-Cyclobutyldiyl	3-Chlor-4-fluorphenyl	LC4	484.26	4.89
8	1,3-Cyclobutyldiyl	2,3-Difluorphenyl	LC3	468.25	2.06
9	1,3-Cyclobutyldiyl	3-Chlor-2-fluorphenyl	LC4	484.26	4.9
10	1,3-Cyclobutyldiyl	4-Fluor-3-methylphenyl	LC3	464.26	2.08
11	1,3-Cyclobutyldiyl	3-Fluorphenyl	LC3	450.24	2.04
12	1,3-Cyclobutyldiyl	4-Chlor-2-fluorphenyl	LC4	484.26	4.91
13	1,3-Cyclobutyldiyl	2-Methylphenyl	LC3	446.25	2.04
14	1,4-Cyclohexyldiyl	2-Fluorphenyl	LC3	477.26	2.04
15	1,3-Cyclobutyldiyl	Cyclohexylmethyl	LC3	452.32	2.11
16	1,3-Cyclobutyldiyl	iso-butyl	LC3	412.28	1.97
17	1,3-Cyclobutyldiyl	3,3,3-Trifluorpropyl	LC4	452.19	4.7
18	1,3-Cyclobutyldiyl	Cyclopropylethyl	LC3	424.28	1.97

Bestimmung der pharmakologischen Wirkung

A) GTP- γ -S-Assay mit humanen Edg-1-Rezeptoren

Zur Bestimmung der Edg-1-Rezeptor-Aktivierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ein GTP- γ -S-Assay (GTP- γ -S = Guanosin-5'-[thio]triphosphat) auf die Bindung an G-Protein gekoppeltem Rezeptor auf Basis des Szintillationsproximitätsassay-Prinzips verwendet, wobei ein Zellmembranpräparat einer CHO-Flp-In-Zelllinie, die den humanen Edg-1-Rezeptor konstitutiv überexprimiert, eingesetzt wurde.

(a) Erzeugung der Zelllinie

Das Flp-In™-Expressionssystem (Invitrogen/ Life Technologies™, Kat.-Nr. K6010-01) erlaubt die Erzeugung von stabilen Säugetierzelllinien, in die das interessierende Gen durch homologe Rekombination an einem spezifischen Genomort, der als FRT-Ort (FRT = Flp Recombination Target) bezeichnet wird, mit Hilfe einer durch das pOG44-Expressionsplasmid codierten Flp-Rekombinase integriert worden ist. Die Integration des pcDNA5/FRT-Expressionskonstrukts in das Flp-In-Wirtszellliniengenom führt zur Transkription des interessierenden Gens. Die stabil transfizierten Zellen werden hygromycinresistent.

Einen Tag vor der Transfektion wurden 200 000 Flp-In-CHO-Zellen in Ham-F-12-Medium (Invitrogen/ Life Technologies™, Kat.-Nr. 31765) mit 10% fötalem Kälberserum (FCS; Perbio Science, Kat.-Nr. SH30068.03) in einer Platte mit 6 Vertiefungen ausgesät und über Nacht bei 37°C/5 % CO₂ inkubiert. Unter Verwendung von FuGENE®-6-Transfektionsreagens (Roche, Kat.-Nr. 11988387001) wurden Zellen mit dem Flp-Rekombinase-Expressionsplasmid pOG44 und einem modifizierten Plasmid, das zusätzlich das edg-1-Gen (Zugangsnummer NM_001400) enthält und als pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 bezeichnet wird, mit einem Verhältnis von 9:1 kotransfiziert. Zum Erhalt des modifizierten pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-Plasmids wurde das Plasmid pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen/ Life Technologies™, Kat.-Nr. V6520-20) durch Insertierung einer Gateway-Kassette mit ein ccdB-Gen und ein Chloramphenicolresistenzgen flankierenden attR-Rekombinationsstellen (Gateway Conversion System, Invitrogen/ Life Technologies™, Kat.-Nr. 11828-029) auf das Gateway®-Kloniersystem (Invitrogen/

Life Technologies™) angepasst. Außerdem wurde vor der 5'-att-Rekombinationsstelle ein FLAG-Tag-Epitop hinzugefügt, um eine rekombinante Expression von Proteinen mit N-terminalem FLAG-Tag zu ermöglichen.

- 5 Für die Transfektion einer Vertiefung wurden 1,08 µg pOG44 und 0,12 µg pcDNA5-FRT-TO_nFLAG_DEST-EDG-1 mit 100 µl serumfreiem Ham-F-12-Medium mit 6 µl FuGENE®-6-Transfektionsreagens gemischt. Nach 20 min Inkubation wurde der Transfektionsreagens/DNA-Komplex tropfenweise auf den Zellen verteilt. Die Zellen wurden 24 h bei 37°C inkubiert. Dann wurden die Zellen aus drei Vertiefungen in
- 10 eine T75-Flasche (Greiner Cellstar®, Kat.-Nr. 658175) mit Ham-F-12-Medium mit 10% FCS, aber ohne Antibiotikum, überführt und noch 24 h inkubiert. 48 h nach der Transfektion wurde das Medium durch Selektionsmedium (Ham F-12 mit 10 % FCS und 300 µg/ml Hygromycin B (Invitrogen/ Life Technologies™, Kat.-Nr. 10687-010)) ersetzt. Das Medium wurde alle 2 bis 3 Tage ausgetauscht, bis eine resistente
- 15 Population von Zellen herangewachsen war. Zellen wurden mehrmals aufgeteilt und in eine neue Flasche ausgesät, so daß die Zellen nicht mehr als 25% Konfluenz erreichten. Nach 2 Wochen Selektion wurden die Zellen in T175-Flaschen (Greiner Cellstar®, Kat.-Nr. 660175) überführt und für die Batchproduktion kultiviert. Die Zellen wurden durch kurze Behandlung (2 bis 5 min) mit Accutase (PAA, Kat.-Nr. L11-007)
- 20 aus den Kulturflaschen geerntet, in Selektionsmedium (siehe oben) resuspendiert und 5 min bei 200 x g zentrifugiert. Die Zellen wurden in einer Mischung von 90% FCS und 10% Dimethylsulfoxid resuspendiert und in flüssigem Stickstoff gefroren gelagert.

25 (b) Membranpräparat

- Aus der obenbeschriebenen CHO-Flp-In-Zelllinie, die den humanen Edg-1-Rezeptor konstitutiv überexprimiert, wurde nach Standardmethoden ein Membranpräparat erhalten. Hierzu wurden die kryokonservierten Zellen in Kultur genommen und in T150-Zellkulturflaschen (Becton Dickinson, Kat.-Nr. 35 5001) bis zur Konfluenz
- 30 angezogen. Die Zellkultur wurde durch Waschen mit calciumfreier phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS; Gibco, Kat.-Nr. 14190) gestoppt, und die Zellen

wurden mit einem Gummischaber in 4°C kaltem und calciumfreiem PBS mit einem Proteaseinhibitorcocktail (Complete Protease Inhibitor; Roche, Kat.-Nr. 1873580; 1 Tablette pro 50 ml) geerntet und danach bei 4°C 15 min bei 1100 x g zentrifugiert (Heraeus Minifuge T). Zur Zelllyse wurde das Pellett in 4°C kaltem hypotonischem Puffer aus 5 mM HEPES (Gibco 1M, Kat.-Nr. 15630), 1 mM EDTA (Dinatriumsalz; Sigma-Aldrich 0,5 M, Kat.-Nr. E-7889) mit Proteaseinhibitorcocktail (wie oben) resuspendiert, in dem die Zellen noch 15 min auf Eis gelagert wurden. Nach der Lyse wurden die Zellen bei 4°C 10 min bei 400 x g zentrifugiert (Heraeus Minifuge T). Das Pellet wurde in einem Dounce-Homogenisator aufgebrochen, mit dem Überstand der vorhergehenden Zentrifugation verdünnt und danach bei 4°C 10 min bei 500 x g zentrifugiert (Heraeus Minifuge T), um Nuklei und noch intakte Zellen von den hauptsächlich im Überstand vorliegenden Membranen abzutrennen. Der Überstand wurde dann in hypotonischem Puffer verdünnt und bei 4°C bei ungefähr 18600 x g für 2 Stunden zentrifugiert (Beckmann, Avanti J251). Danach wurde das Membranpellet in einem Puffer aus 20 mM HEPES; 150 mM NaCl (Sigma-Aldrich, Kat.-Nr. S-3014), 1 mM EDTA (wie oben) mit Proteaseinhibitorcocktail (wie oben) resuspendiert. Das Membranpräparat wurde aliquotiert und bei -80°C gelagert. Die Proteinkonzentration des Membranpräparats wurde in einer Probe mit Hilfe eines kommerziellen Proteinassays (Bio-Rad, DC Protein Assay, Kat.-Nr. 500-0113, 500-0114, 500-0115) bestimmt.

(c) GTP- γ -S-Assay

Das in (b) erhaltene Edg-1-Membranpräparat wurde ursprünglich in einem kommerziellen Szintillationsproximitäts-Assay-Kit (Amersham/ GE Healthcare, Kat.-Nr. RPNQ0210) zur Quantifizierung der Rezeptoraktivierung eingesetzt. Hierbei verursacht die Liganden-induzierte Bindung von ^{35}S -radiomarkiertem GTP- γ -S an die Rezeptor-haltige Membran, die Emission von Licht in den an die Membranpräparation gebundenen Szintillationsbeads, was die Quantifizierung der in-vitro-Wirkung der Edg-1-agonistischen Verbindung erlaubt. Der Assay wurde auf einer Platte mit 96 Kavitäten weitgehend nach den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Szintillationsbeads und ^{35}S -radiomarkiertes GTP- γ -S wurden später

auch von Perkin Elmer (Kat.-Nr. RPNQ0001) und Biotrend Chemikalien GmbH (Kat.-Nr. SCS-302) bezogen. Vor dem Beginn der Experimente wurden Szintillationsbeads in einem Rekonstitutionspuffer aus Tris-HCl (pH 7,4) (Sigma-Aldrich Kat.-Nr. T-2194, 1M Trizma-HCl) suspendiert und dann auf Eis mit Assaypuffer (aus 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA (wie oben), 1 mM Dithiothreitol (DTT, Sigma-Aldrich Kat.-Nr. D-9163), auf pH 7,4 eingestellt und auf eine Endkonzentration der Beads von 30 mg/ml verdünnt.

Die jeweiligen Kavitäten wurden mit 20 µl des angegebenen Assaypuffers, 10 µl einer 100 µM Guanosindiphosphat-Lösung (GDP-Lösung) und 10 µl einer Lösung der Testverbindung in Assaypuffer/Dimethylsulfoxid versetzt, was eine Endkonzentration der Testverbindung von 10 µM ergibt. Anstelle der Lösung der Testverbindung wurden für die Positiv-Kontrollen 10 µl einer Lösung von Sphingosin-1-phosphat (S1P; Sigma-Aldrich, Kat.-Nr. S-9666) verwendet, was einer S1P-Endkonzentration von 10 µM entspricht, und für die Negativ-Kontrollen 10 µl Assaypuffer (ohne Ligand) in die jeweiligen Kavitäten gegeben. Alle Kavitäten enthielten äquivalente Mengen von Dimethylsulfoxid. Dann wurden in jede Kavität 10 µl einer [³⁵S]GTP-γ-S-Lösung (4 nM) und das in (b) erhaltene Edg-1-Membranpräparat (15 µg Membranprotein in 100 µl Assaypuffer) gegeben. Nach Inkubation der Platten bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 5 min wurden 50 µl der beschriebenen Szintillationsbead-Suspension (30 mg/ml) zugegeben. Nach einem weiteren Inkubationszeitraum von 45 min bei Raumtemperatur wurden die Platten für 10 min bei 500 x g zentrifugiert. Die Quantifizierung der [³⁵S]GTP-γ-S-Bindung und somit der Rezeptoraktivierung wurde mit Hilfe eines Szintillationsmessgerätes für Beta-Strahlung (Wallac, MicroBeta) über einen Zeitraum von 1 min gemessen. Die Werte wurden durch Subtraktion der jeweiligen Negativ-Kontrolle hintergrundkorrigiert. Alle Messungen wurden als Triplikate durchgeführt. Die Rezeptoraktivierung durch die Testverbindung wird in % der jeweiligen Positiv-Kontrolle (10 µM S1P; wird als 100% Aktivierung erachtet) ausgedrückt. Die mit Beispiolverbindungen bei 10 µM beobachteten Aktivierungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3, Edg-1-Rezeptor-Aktivierung durch Beispielverbindungen bei 10 μ M in Prozent der Aktivierung durch 10 μ M S1P

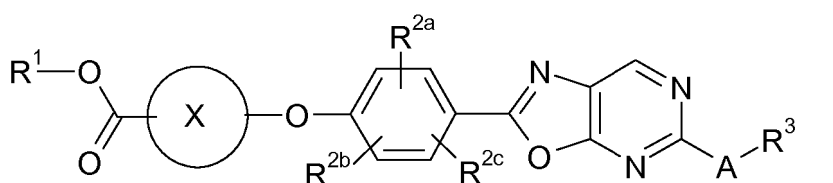
Beispiel	% Aktivierung
1	116
2	83
3	116
4	105
5	108
6	133
7	107
8	105
9	114
10	115
11	113
12	108
13	112
14	74
15	67
16	55
17	98
18	88

5

Aus den Messdaten ist ersichtlich, dass die Verbindungen angesichts ihrer pharmakologischen Wirkung gut zur Wundheilung und insbesondere zur Behandlung von Wundheilungsstörungen von Diabetes Patienten geeignet sind.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder
 5 einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder
 physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer
 derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes,



10

worin

A ausgewählt ist aus NH, O und S;

- 15 X ist (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere
 gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus (C₁-C₄)-Alkyl, Fluor
 und Hydroxy ausgewählt sind;

- R¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C_zH_{2z-},
 20 worin z aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;

- R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} sind unabhängig von einander ausgewählt aus Wasserstoff,
 Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₃-C₅)-Cycloalkyl-C_zH_{2z-}, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-
 Alkyl-S(O)_{m-}, Amino, Nitro, Cyano, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkyloxycarbonyl,
 25 Aminocarbonyl und Aminosulfonyl, wobei z aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;

- R³ ausgewählt ist aus (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cyclo-
 alkyl-C_uH_{2u-} und Het-C_vH_{2v-}, worin u und v aus 1 und 2 ausgewählt sind, oder R³ für
 einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen,
 30 monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder

verschiedene Ringheteroatome enthält, die aus N, O und S ausgewählt sind, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und ein oder zwei der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen können und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an
5 einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist;

R³¹ ausgewählt ist aus Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-
10 alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl und Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl;

Het für einen Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen
15 Heterocyclus steht, der 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthält, die unter N, O und S ausgewählt sind, und der über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, wobei der Rest eines Heterocyclus gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

20 m aus 0, 1 und 2 ausgewählt ist;

wobei alle Cycloalkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere
25 gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

wobei alle Alkyl-, Alkandiyl-, C_uH_{2u}-, C_vH_{2v}-, C_zH_{2z}-, Alkenyl-, Alkendiyl-, Alkinyl- und Alkindiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten
30 gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sein können.

2. Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A O oder S;

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl-, (C₁-C₄)-Alkyloxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, Nitro, oder Cyano;

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R³ (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C_uH_{2u}- oder Het-C_vH_{2v}-, worin u und v aus 1 und 2 ausgewählt sind, oder R³ für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die aus N, O und S ausgewählt sind, enthält, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und eines der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist;

R³¹ Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyloxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di((C₁-C₄)-alkyl)amino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylsulfonylamino, Nitro, Cyano, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminosulfonyl oder Di((C₁-C₄)-alkyl)aminosulfonyl;

Het Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 6-gliedrigen, monocyclischen Heterocyclus, der 1 Ringheteroatom, das aus N, O und S ausgewählt ist, enthält und

über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, steht, wobei der Rest eines Heterocyclus gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

5 m 0, 1 oder 2;

wobei alle Cycloalkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-
10 Alkyl ausgewählt sind;

wobei alle Alkyl-, Alkandiyl-, C₆H₂₀-, C₇H₂₂-, C₈H₂₄-, Alkenyl-, Alkendiyl-, Alkynyl- und Alkindiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sein können.

15

3. Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer
20 derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A O;

25 X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R¹ Wasserstoff;

R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-
30 Alkyl- oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

R^3 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C_uH_{2u}- oder Het-C_vH_{2v}-, worin u und v aus 0 und 1 ausgewählt sind, oder R^3 für einen Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen oder bicyclischen Rings, der 0, 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Ringheteroatome, die unter N, O und S ausgewählt sind, enthält, steht, wobei ein oder zwei der Ringstickstoffatome ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen können und eines der Ringschwefelatome eine oder zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R^{31} substituiert ist;

R^{31} Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

Het Rest eines gesättigten, 4-gliedrigen bis 6-gliedrigen, monocyclischen Heterocyclus, der 1 Ringheteroatom, das aus O und S ausgewählt ist, enthält und über ein Ringkohlenstoffatom gebunden ist, steht, wobei der Rest eines Heterocyclus gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert ist, die aus Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind; wobei alle Alkyl- und Cycloalkandiyl-, C_uH_{2u}- und C_vH_{2v}-Gruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

4. Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A O;

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R¹ Wasserstoff;

R^{2a}, R^{2b} und R^{2c} unabhängig von einander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl- oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

5

R³ Rest eines gesättigten oder ungesättigten, 3-gliedrigen bis 7-gliedrigen, monocyclischen Rings, der 0 oder 1 Ringheteroatom, das unter N, O und S ausgewählt ist, enthält, steht, wobei ein Ringstickstoffatom ein Wasserstoffatom oder einen (C₁-C₄)-Alkylsubstituenten tragen kann und ein Ringschwefelatom eine oder
10 zwei Oxogruppen tragen kann und wobei der Rest eines Rings gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist;

R³¹ Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

15 wobei alle Cycloalkylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind; wobei alle Alkyl- und Cycloalkandiylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere
20 Fluorsubstituenten substituiert sind.

5. Verbindung der Formel I in einer beliebigen ihrer stereoisomeren Formen oder einer Mischung von stereoisomeren Formen in beliebigem Verhältnis oder
25 physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A O;

30

X (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl;

R¹ Wasserstoff;

R^{2c} Wasserstoff;

5 R^{2a} und R^{2b} unabhängig voneinander (C₁-C₄)-Alkyl-;

R³ Phenyl, wobei der Phenylring gegebenenfalls an einem oder mehreren Ringkohlenstoffatomen durch gleiche oder verschiedene Substituenten R³¹ substituiert ist;

10

R³¹ Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyloxy;

wobei alle Cycloalkylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

15

Substituenten substituiert sind, die unter Fluor und (C₁-C₄)-Alkyl ausgewählt sind;

wobei alle Alkyl- und Cycloalkandylgruppen unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Substituenten gegebenenfalls durch einen oder mehrere Fluorsubstituenten substituiert sind.

20

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch akzeptables Salz davon oder ein physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

25

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Hydrogelzubereitung handelt.

30

8. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder physiologisch akzeptables Salz davon oder physiologisch akzeptables Solvat einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Behandlung von Wundheilungsstörungen.

5

10. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Wundheilung.

10 11. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Wundheilung bei Diabetikern.

15 12. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Behandlung des Diabetischen Fußsyndroms.

20 13. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

25 14. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon oder eines physiologisch akzeptablen Solvats einer derartigen Verbindung oder eines derartigen Salzes zur Cardioprotektion.

30 15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 zur Wundheilung bei Diabetikern.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 zur Behandlung des Diabetischen Fußsyndroms.