



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 17 326 T2 2008.08.28

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 513 526 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 17 326.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP03/06415

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 738 056.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/000315

(86) PCT-Anmeldetag: 18.06.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 31.12.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.03.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 07.11.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.08.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/32 (2006.01)

C07C 59/66 (2006.01)

C07C 59/68 (2006.01)

C07D 213/34 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0214149 19.06.2002 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BELL, Richard, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY, GB; BESWICK, Paul John, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB; GOSMINI, Romain
L., M., 91940 Les Ulis, FR; HAMLETT, Christopher
Charles, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB;
KING, Nigel Paul, Harlow, Essex CM19 5AW, GB;
PATEL, Vipulkumar Kantibhai GI, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB

(54) Bezeichnung: PHENYLALKANSÄURE- UND PHENYLOXYALKANSÄURE-DERIVATE ALS HPPAR AKTIVATORE

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

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

Beschreibung

Chemische Verbindungen

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte neue Verbindungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die humane Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren ("hPPARs") aktivieren. Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Herstellen der Verbindungen, ihre Verwendung in der Medizin, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, und ihre Verwendung in der Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von PPAR-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen.

[0002] Es sind mehrere unabhängige Risikofaktoren mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert worden. Diese schließen Hypertension, erhöhte Fibrinogen-Niveaus, hohe Triglycerid-Niveaus, erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhtes Gesamtcholesterin und niedrige Niveaus an HDL-Cholesterin ein. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ("Statine") sind nützlich zur Behandlung von Zuständen, die durch hohe LDL-c-Niveaus gekennzeichnet sind. Es ist gezeigt worden, daß die Senkung von LDL-c nicht ausreichend ist, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in einigen Patienten zu reduzieren, insbesondere bei solchen mit normalen LDL-c-Niveaus. Diese Bevölkerungsgruppe wird durch den unabhängigen Risikofaktor niedrigen HDL-c identifiziert. Das erhöhte Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung, die mit niedrigen HDL-c-Niveaus assoziiert ist, ist bis jetzt noch nicht erfolgreich durch eine Medikamententherapie angegangen worden (C.L. Bisgaier; M.E. Pape, Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53–70).

[0003] Syndrom X (einschließlich des metabolischen Syndroms) wird locker als eine Ansammlung von Abnormalitäten definiert, die Hyperinsulinämie, Fettsucht, erhöhte Niveaus der folgenden: Triglyceride, Harnsäure, Fibrinogen, LDL-Partikel geringer Dichte und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) sowie verringerte HDL-c-Niveaus einschließen.

[0004] NIDDM wird als Insulinresistenz beschrieben, die wiederum eine anormale Glucoseausbeute und eine Abnahme der Glucoseaufnahme durch Skelettmuskulatur verursacht. Diese Faktoren führen schließlich zur gestörten Glucosetoleranz (IGT) und der Hyperinsulinämie.

[0005] Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind sogenannten Orphan-Rezeptoren, die zur Steroid/Retinoid-Rezeptorsuperfamilie Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktoren gehört. Siehe beispielsweise T.M. Willson, und W. Wahli, Curr. Opin. Chem. Biol., 1, S. 235–241 (1997) und T.M. Wilson et al., J. Med. Chem., 43, S. 527–549 (2000). Die Bindung agonistischer Liganden an den Rezeptor führt zur Änderung der Expressionsniveaus von mRNAs, die durch PPAR-Zielgene codiert werden.

[0006] Es sind drei Säuger-Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren isoliert worden und als PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta (auch bekannt als NUC1 oder PPAR-beta) bezeichnet worden. Diese PPARs regulieren die Expression von Zielgenen an Bindung an DNA-Sequenzelemente, die als PPAR-Response-Elemente (PPRE) bezeichnet werden. Bis heute sind PPREs in den Enhancern einer Anzahl von Genen identifiziert worden, die Proteine codieren, die den Lipidmetabolismus regulieren, was nahelegt, daß PPARs eine entscheidende Rolle in der adipogenen Signalkaskade und Lipidhomeostase spielen (H. Keller und W. Wahli, Trends Endocrinol. Metab 291–296, 4 (1993)).

[0007] Es ist berichtet worden, daß die Thiazolidinon-Arzneistoffklasse potente und selektive Aktivatoren von PPAR-gamma sind und direkt an den PPAR-gamma-Rezeptor binden (J.M. Lehmann et al., J. Biol. Chem. 12953–12956, 270 (1995)), was den Beweis liefert, daß PPAR-gamma ein mögliches Ziel für therapeutische Wirkungen der Thiazolidindione ist.

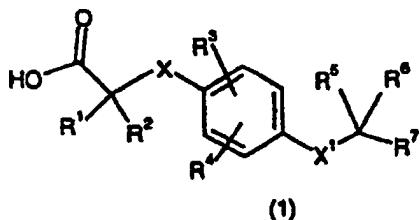
[0008] Aktivatoren des nukleären Rezeptors PPAR γ , beispielsweise Rosiglitazon, haben sich in der klinischen Anwendung als die Insulinwirkung verstärkend, Serumglucose-reduzierend und geringe, aber signifikante Wirkungen auf die Reduzierung der Serum-Triglycerid-Niveaus in Patienten mit Typ 2-Diabetes aufweisen herausgestellt. Siehe zum Beispiel D.E. Kelly et al., Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 90–96, 5 (2), (1998); M.D. Johnson et al., Ann. Pharmacother. 337–348, 32 (3), (1997); und M. Leutenegger et al., Curr. Ther. Res., 403–416, 58 (7), (1997).

[0009] Der Mechanismus der Triglycerid-reduzierenden Wirkung scheint vorherrschen die erhöhte Klärung von "very low density" Lipoproteinen (VLDL), durch die Induzierung der Lipoproteinlipase (LPL) in Expression zu sein. Siehe zum Beispiel B. Staels et al., Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol., 1756–1764, 17 (9), (1997).

[0010] Die Fibrate sind eine Arzneistoffklasse, die die Serum-Triglyceride um 20–50% senken, LDL-c 10 bis 15% senken, die Partikelgröße von LDL von den eher atherogenen mit geringerer Dichte in LDL mit normaler Dichte ändern, und HDL-c um 10 bis 15% erhöhen. Experimentelle Beweise deuten an, daß die Wirkungen der Fibrate auf die Serumlipide durch die Aktivierung von PPAR α vermittelt werden. Siehe zum Beispiel B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1–14, 3(1), (1997). Die Aktivierung von PPAR α führt zur Transkription von Enzymen, die den Fettsäurekatabolismus erhöhen und die De-novo-Fettsäuresynthese in der Leber senken, was zu einer verringerten Triglycerid-Synthese und VLDL-Produktion/Sekretion führt. Zusätzlich senkt die PPAR α -Aktivierung die Produktion von apoC-III. Die Reduzierung von apoC-III, einem Inhibitor der LPL-Aktivität erhöht die Klärung von VLDL. Siehe zum Beispiel J. Auwerx et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel.), S. 29–37, 124 (suppl), (1996).

[0011] Bestimmte Verbindungen, die ein oder mehrere der PPARs aktivieren oder in irgendeiner Weise damit interagieren, sind an der Regulierung der Triglycerid- und Cholesterinniveaus in Tiermodellen impliziert worden. Siehe zum Beispiel die US-Patente 5,847,008 (Doebber et al.) und 5,859,051 (Adams et al.) und PCT-Veröffentlichungen WO 97/28149 (Leibowitz et al.), WO 99/04815 (Shimokawa et al.) und WO 01/00603 (Glaxo Group Ltd.). Oliver et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 98, 5306–5311 (2001) berichtete einen Anstieg von HDLc und eine Erniedrigung von Serum-Triglyceriden im fettleibigen Rhesusaffen nach Verabreichung eines PPAR-delta-Agonisten.

[0012] Entsprechend stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (1) und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate und hydrolysierbare Ester davon bereit.



worin:

R¹ und R² unabhängig H oder C₁₋₃-Alkyl sind;

X O oder (CH₂)_n darstellt, worin n 0, 1 oder 2 ist;

R³ und R⁴ unabhängig H, C₁₋₃-Alkyl, -OCH₃, -CF₃, Allyl oder Halogen darstellen;

X' O, S, SO₂, SO oder CH₂ darstellt;

eines von R⁵ und R⁶ Wasserstoff ist, und das andere C₁₋₆-Alkyl (einschließlich verzweigtes Alkyl und gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkoxy substituiert) ist;

R⁷ Phenyl oder einen Heterocyclus mit 6 Gliedern darstellt, der ausgewählt ist aus Pyrimidin, Pyridin, Pyridazin und Pyrazin, wobei jedes von Phenyl oder Heterocyclus mit Phenyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren C₁₋₃-Alkyl, CN, CF₃, Halogen substituiert) und gegebenenfalls mit einem weiteren C₁₋₃-Alkyl-Substituenten substituiert ist.

[0013] hPPAR-vermittelte Krankheiten oder Zustände schließen Dyslipidämie, einschließlich assoziierte diabetische Dyslipidämie und gemischte Dyslipidämie, Syndrom X (so wie es in dieser Anmeldung definiert ist, umfaßt es auch das metabolische Syndrom), Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Krankheit, einschließlich Atherosklerose, Arteriosklerose und Hyperglyceridämie, Typ-II-Diabetes mellitus, Typ-I-Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Alzheimer-Erkrankung und andere kognitive Störungen, Entzündungen, hyperproliferative Epithelerkrankungen, einschließlich Ekzem und Psoriasis, und Zustände, die mit der Lunge und dem Darm und der Regulierung des Appetits und der Nahrungsmittelaufnahme bei Individuen assoziiert sind, die an Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Anorexia bulimia und Anorexia nervosa leiden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prävention von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen und Zuständen nützlich, die Atherosklerose, Arteriosklerose, Hypertriglyceridämie und gemischt Dyslipidämie einschließen.

[0014] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung der Erfindung umfassen, vorzugsweise gemeinsam mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

[0015] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie, und insbesondere in der Humanmedizin bereit.

[0016] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von durch hPPAR-vermittelte Erkrankung oder Zustände bereit.

[0017] Wie hierin verwendet, bedeutet "eine erfindungsgemäße Verbindung" eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder einen hydrolysierbaren Ester davon.

[0018] Während hydrolysierbare Ester im Umfang dieser Erfindung eingeschlossen sind, werden die Säure bevorzugt, da die Daten nahelegen, daß, obwohl die Ester nützliche Verbindungen sind, es tatsächlich die Säuren sein könnten, in die sie hydrolysiert werden, welche die aktiven Verbindungen sind. Ester, die sich leicht hydrolyseren, können die Carbonsäure unter Testbedingungen oder *in vivo* herstellen. Im allgemeinen ist die Carbonsäure sowohl bei der Bindung und in transienten Transfektionstests aktiv, während der Ester für gewöhnlich nicht gut bindet, aber in den transienten Transfektionstest vermutlich aufgrund der Hydrolyse wirksam ist. Bevorzugte hydrolysierbare Ester sind C₁₋₆-Alkylester, wobei die Alkyl-Gruppe eine geradkettig oder verzweigtkettige sein kann. Methyl- oder Ethylester sind besonders bevorzugt.

[0019] Vorzugsweise sind R¹ und R² beide H oder beide Me. Besonders bevorzugt sind R¹ und R² beide H.

[0020] Vorzugsweise sind R³ und R⁴ unabhängig H oder C₁₋₃-Alkyl. Besonders bevorzugt ist wenigstens eins von R³ und R⁴ Wasserstoff, und wenn eins von R³ und R⁴ Wasserstoff ist und das andere nicht ist, dann ist das eine, das nicht Wasserstoff ist, vorzugsweise ortho zum angezeigten X-Rest. Besonders bevorzugt ist das eine, das nicht Wasserstoff ist, Methyl.

[0021] Vorzugsweise ist X O.

[0022] Vorzugsweise ist X¹ O oder S.

[0023] Vorzugsweise ist eins von R⁵ und R⁶ H, und das andere ist Butyl oder Ethyloxymethyl (CH₃CH₂OCH₂).

[0024] Vorzugsweise ist R⁷ Phenyl oder ein Heterocyclus mit 6 Gliedern, der ausgewählt ist aus Pyrimidin, Pyridin, Pyridazin, Pyrazin, wobei jedes Phenyl oder jeder Heterocyclus mit Phenyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren C₁₋₃-Alkyl, CN, CF₃, Halogen substituiert) substituiert ist. Besonders bevorzugt ist R⁷ eine Phenyl- oder Pyridin-Ring, der meta zum angezeigten X¹-Rest mit para-C₆H₄CF₃, para-C₆H₄Me, para-C₆H₄CN oder para-C₆H₄Cl substituiert ist.

[0025] Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) schließen folgende ein:

{[2-Methyl-4-((1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenyl]ethyl)thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]ethyl)thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 2-Methyl-2-((2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl)oxy)propansäure,
 {[2-Methyl-4-((1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-[4'-Chlor-3-biphenyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1-[4'-trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-[4'-Chlor-4-biphenyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)thio]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)thio]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfinyl]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfonyl]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl]essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}butyl)oxy]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 3-{4-((1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy)phenyl}propansäure,
 {[4-((1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-{6-[4-(Ethyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-((1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-[6-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,

[(2-Methyl-4-[(1-[6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl)oxy]essigsäure,
[(2-Methyl-4-[(1-[6-phenyl-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl)oxy]essigsäure,
[{4-((1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1-[6-(4-Fluorophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
({2-Methyl-4-[(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]hexyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
({2-Methyl-4-[(4-methyl-1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
({2-Methyl-4-[(3-methyl-1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]butyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1-3-Biphenyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1-4'-Cyano-3-biphenyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(2-Ethyl-4-[(1-[6-phenyl-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl)oxy]essigsäure,
[{4-((1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-ethylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-ethylphenyl}oxy]essigsäure,
({2-Ethyl-4-[(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
4-{4-[(1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}butansäure,
[{4-((1R)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
({2-Methyl-4-[(1R)-3-(methyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}propyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-3-(methyloxy)propyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
({2-Methyl-4-[(1S)-3-(methyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}propyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-3-(methyloxy)propyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
({4-((1R)-2-(Ethoxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
({4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-2-(Ethoxy)-1-[6-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]essigsäure,
[{4-((1R)-2-(Ethoxy)-1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
({4-((1R)-2-(Ethoxy)-1-{6-[4-(1-methylethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[{4-((1R)-2-(Ethoxy)-1-[6-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1R)-2-(Ethoxy)-1-[6-(4-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(3-Chlor-4-cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-2-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-[6-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
({4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-{6-[4-(1-methylethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-[6-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[{4-((1S)-2-(Ethoxy)-1-[6-(4-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(3-Chlor-4-cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-2-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethoxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
3-{2-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
3-[4-((1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]propansäure,
3-[4-((1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]propansäure,
3-{2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
3-[4-((1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]propansäure,
3-[4-((1R)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy)-2-methylphenyl]propansäure,
3-{3,5-Dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
3-{3-(Methyloxy)-5-propyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,

3-[3-Propyl-4-[(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-(Ethyoxy)-4-[(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl]propansäure,
 3-[4-[(1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 {4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 {3-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 {3-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 3-[4-[(1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 {4-[(1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 {3-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 {3-(Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]essigsäure,
 3-[3-Fluor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3,5-Bis(methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[2-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Fluor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3,5-Bis(methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[2-(Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Chlor-5-(methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[2-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[3-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 3-[2-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl]propansäure,
 {[2-Methyl-4-((1-[2-methyl-4'-(trifluormethyl)-3-biphenyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 [(4-[(1-[4'-Chlor-2-methyl-3-biphenyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
 [(4-[(1-(2,4'-Dimethyl-3-biphenyl)pentyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
 [(4-[(1-(4'-Cyano-2-methyl-3-biphenyl)pentyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
 [(4-[(1-(4'-Fluor-2-methyl-3-biphenyl)pentyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
 ({2-Methyl-4-[(2-(propyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]phenyl]oxy)essigsäure,
 ({4-[(2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)thio]-2-methylphenyl)oxy)essigsäure.

[0026] Während die bevorzugten Gruppen für jede Variable zuvor allgemein getrennt für jede Variable aufgeführt wurde, schließen bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung solche ein, worin mehrere oder jede Variable in der Formel (I) von den bevorzugt, besonders bevorzugt oder am meisten bevorzugt Gruppen für jede Variable ausgewählt sind. Daher beabsichtigt diese Erfindung alle Kombinationen von bevorzugten und am meisten bevorzugten Gruppen einzuschließen.

[0027] Die Fachleute auf dem Gebiet werden erkennen, daß Stereozentren in den Verbindungen der Formel (I) vorhanden sind. Demgemäß schließt die vorliegende Erfindung alle möglichen Stereoisomere und geometrischen Isomere der Formel (I) ein und schließen nicht nur racemische Verbindungen, sondern diese Erfindung beabsichtigt ebenfalls, jedes dieser Isomere in ihren racemischen, angereicherten oder gereinigten Formen abzudecken. Wenn eine Verbindung der Formel (I) als einzelnes Enantiomer gewünscht wird, kann sie entweder durch Trennung des Endproduktes oder durch die stereospezifische Synthese unter Verwendung eines optisch aktiven Katalysators oder eines Katalysatorsystems mit optisch aktiven Liganden oder isomeren reinen Ausgangsmaterial oder irgendeinem geeigneten Zwischenprodukt gewonnen werden. Die Trennung des Endprodukts, eines Zwischenprodukts oder eines Ausgangsmaterials kann durch irgendeine im Fachgebiet bekannte, geeignete Verfahren durchgeführt werden. Siehe zum Beispiel Stereochemistry of Carbon Compounds by E.L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) und Tables of Resolving Agents by S.H. Wilen. Zusätzlich beabsichtigt die vorliegende Erfindung in Situationen, in denen Tautomere der Verbindungen der Formel (I) möglich sind, alle tautomeren Formen der Verbindung einzuschließen. Insbesondere ist das Kohlenstoffatom, an das R⁶ und R⁷ gebunden sind, in vielen der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen chiral. In einigen dieser chiralen Verbindungen variieren die Aktivitäten der verschiedenen PPAR-Rezeptoren zwischen den S- und R-Isomeren. Welches dieser Isomere bevorzugt wird, hängt von der besonders gewünschten Anwendung der Verbindung ab. Anders gesagt ist es selbst mit der gleichen Verbindung möglich, daß das S-Isomer für einige Zwecke bevorzugt wird, während das R-Isomer für andere bevorzugt sein wird.

[0028] Die hPPAR-Agonisten der Formel (I) können Agonisten von nur einem Typ ("selektive Agonisten"), Agonisten für zwei PPAR-Subtypen ("duale Agonisten") oder Agonisten für alle drei Subtypen ("pan-Agonis-

ten") sein. Wie hier verwendet, bedeutet "Agonist" oder "aktivierende Verbindung" oder "Aktivator" oder dgl. solche Verbindungen, die einen pKi von wenigstens 6,0 haben, bevorzugt wenigstens 7,0 für den relevanten PPAR, zum Beispiel hPPAR δ im Bindungstest, der unten beschrieben wird, und die eine mindestens 50%ige Aktivierung des relevanten PPARs bezogen auf die geeignet, angegebene Positivkontrolle im Transfektions- test, der unten beschrieben wird, bei Konzentrationen von 10^{-5} M oder weniger erreichen. Besonders bevorzugt erreichen die Agonisten dieser Erfindung 50% Aktivierung von wenigstens einem humanen PPAR im relevanten Transfektionstest bei Konzentrationen von 10^{-6} M oder weniger. Vorzugsweise sind die Verbindungen hPPAR δ -Agonisten. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen selektive hPPAR δ -Agonisten.

[0029] Es wird den Fachleuten auf dem Gebiet ersichtlich sein, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Form pharmazeutisch annehmbarer Salze oder Solvate davon verwendet werden können. Die physiologisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen herkömmliche Salze ein, die mit pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Säuren oder Basen sowie auch quaternären Ammoniumsäureadditionssalzen gebildet werden können. Spezifischer Beispiele geeigneter Säuresalze schließen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Tartarsäure, Zitronensäure, Palmoinsäure, Malonsäure, Hydroxymaleinsäure, Phenylessigsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Benzolsulfonhydroxynaphtoësäure, Iodwasserstoffsäure, Äpfelsäure, Stearinsäure (steroic acid), Tanninsäure und dgl. ein. Andere Säuren wie Oxalsäure, die als solche nicht pharmazeutisch annehmbar sind, können zur Herstellung von Salzen nützlich sein, die als Zwischenprodukte zum Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze nützlich sind. Spezifischere Beispiele geeigneter basischer Salze schließen Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethyldiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethyldiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze ein. Die Fachleute auf dem Gebiet der organischen Chemie werden erkennen, daß viele organischen Verbindungen Komplexe mit Lösungsmitteln bilden können, in denen sie umgesetzt werden oder aus denen sie präzipitiert oder kristallisiert werden. Diese Komplexe sind als "Solvate" bekannt. Beispielsweise ist ein Komplex mit Wasser als "Hydrat" bekannt. Solvate der Verbindung der Formel (I) liegen im Umfang der Erfindung. Die nachfolgenden Referenzen auf eine Verbindung gemäß der Erfindung schließen sowohl die Verbindungen der Formel (I) als auch ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate ein.

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Derivate werden in geeigneter Weise in der Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können in geeigneter Weise zur Verwendung in herkömmlicher Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Exzipienten dargeboten werden.

[0031] Während es möglich ist, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als unbearbeitete Chemikalie verabreicht werden können, ist es vorzuziehen, den wirksamen Bestandteil als eine pharmazeutische Formulierung darzubieten. Der/die Träger muß/müssen in dem Sinne "annehmbar" sein, daß er/sie mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist/sind und nicht für den Empfänger derselben nachteilig ist/sind.

[0032] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Formulierung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür und gegebenenfalls andere therapeutische und/oder prophylaktische Bestandteile umfaßt.

[0033] Die Formulierungen schließen solche für die orale, parenterale (einschließlich subkutane, zum Beispiel durch Injektion oder durch eine Depottablette, intradermale, intrathekale, intramuskuläre, z. B. durch Depot und intravenöse), rektale und topische (einschließlich dermale, bukkale und sublinguale) Verabreichung ein, obwohl der geeignete Weg zum Beispiel vom Zustand oder Störung des Empfängers abhängen kann. Die Formulierungen können in geeigneter Weise in Einheitsdosisform dargeboten werden und können durch jede auf dem Gebiet der Pharmazie bekannte Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des miteinander-in-Verbindung-bringens der Verbindungen ("wirksamer Bestandteil") mit dem Träger ein, der einen oder mehrere Nebenbestandteile bildet. Im allgemeinen werden die Formulierungen gleichmäßig und durch enges miteinander-in-Verbindung-bringen des wirksamen Bestandteils mit flüssigen Trägern oder feinverteilten festen Trägern oder beiden, und dann, falls notwendig, durch Formen des Produkts in die gewünschte Formulierung hergestellt.

[0034] Für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen können als diskrete Einheiten dargeboten wer-

den, wie zum Beispiel Kapseln, Kachets oder Tabletten (z. B. Kautabletten, insbesondere für die Verabreichung an Kinder), wobei jede eine vorbestimmte Menge des wirksamen Bestandteils enthält; als Pulver oder Granalien; als Lösung oder eine Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder einer nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder eine Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion.

[0035] Der wirksame Bestandteil kann ebenfalls als ein Bolus, Elektuarium oder Paste dargeboten werden.

[0036] Eine Tablette kann durch Verpressen oder Formen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Nebenbestandteilen hergestellt werden. Verpreßte Tabletten können durch Verpressen des wirksamen Bestandteils in freifließender Form wie als Pulver oder Granalien in einer geeigneten Maschine, gegebenenfalls gemischt mit anderen konventionellen Exzipienten, zum Beispiel Bindemitteln (zum Beispiel Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragacanth, Stärkeschleim oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (zum Beispiel Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit), Schmiermitteln (zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, Polyethylenglykol oder Kieselerde), Sprengmitteln (zum Beispiel Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Befeuchtungsmitteln, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat, hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemisches der pulverförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder gekerbt werden und können so formuliert werden, daß sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des darin enthaltenen wirksamen Bestandteils ermöglichen. Die Tabletten können gemäß fachbekannter Verfahren beschichtet werden.

[0037] Alternativ dazu können Verbindungen der vorliegenden Erfindung zum Beispiel in orale Flüssigzubereitungen wie wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere eingeschlossen werden. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, als Trockenprodukt zur Konstituierung mit Wasser und anderen geeigneten Trägern vor der Verwendung dargeboten werden. Solche flüssigen Präparate können konventionelle Zusatzstoffe wie Suspendiermittel, zum Beispiel Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-gel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, wie zum Beispiel Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wässrige Vehikel (welche eßbare öle einschließen können), wie zum Beispiel Mandelöl, fraktioniertes Kokosnußöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, wie zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure, enthalten. Solche Zubereitungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, zum Beispiel, indem sie konventionelle Suppositoriengrundstoffe wie Kakao-butter oder andere Glyceride enthalten.

[0038] Formulierungen für die parenterale Verabreichung schließen wässrige und nicht-wässrige sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe, die die Formulierung isotonisch zum Blut des beabsichtigten Empfänger machen, enthalten können; und wässrige oder nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspendiermittel und Verdickungsmittel einschließen können, ein.

[0039] Die Formulierungen können in Einzeldosis oder Mehrfachdosisbehältern dargeboten werden, zum Beispiel als versiegelte Ampullen oder Fläschchen, und können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, was nur die Zugabe eines sterilen Flüssigträgerstoffes, zum Beispiel Wasser zur Injektion, direkt vor der Verwendung notwendig macht. Nicht vorbereitete Injektionslösung und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0040] Formulierungen für die rektale Verabreichung können als ein Suppositorium mit den üblichen Trägerstoffen wie Kakaobutter, festem Fett oder Polyethylenglykol dargeboten werden.

[0041] Formulierungen für die topische Verabreichung in den Mund, zum Beispiel bukkal oder sublingual, schließen Lutschtabletten, die den wirksamen Bestandteil in einer aromatisierten Basis umfassen, wie zum Beispiel Saccharose und Gummi arabicum und Tragacanth, und Pastillen, die den wirksamen Bestandteil in einer Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen, ein.

[0042] Die Verbindungen können ebenfalls als Depotzubereitungen formuliert werden. Solche lang wirkenden Formulierungen können durch Implantation (zum Beispiel subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen beispielsweise mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien formuliert werden (zum Beispiel als schwerlösliche Derivate, zu Beispiel als schwerlösliche Salze).

[0043] Zusätzlich zu den besonders oben erwähnten Bestandteilen, können die Formulierungen andere Mittel

einschließen, die auf dem Gebiet im Hinblick auf die in Frage kommende Formulierung konventionell sind, zum Beispiel solche, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können Geschmacksmittel einschließen.

[0044] Es wird den Fachleuten ersichtlich sein, daß die Bezugnahme auf die Behandlung sich hier auf die Prophylaxe wie auch auf die Behandlung vorhandener Erkrankungen oder Symptome erstreckt. Außerdem wird erkannt werden, daß die Menge einer Verbindung der Erfindung, die zur Verwendung bei einer Behandlung benötigt wird, von der Art des zu behandelnden Zustands und dem Alter sowie dem Zustand des Patienten abhängt, und letztendlich von der Ermessensfreiheit des konsultierenden Arztes oder Tierarztes abhängt. Im allgemeinen werden Dosierungen, die für die Behandlung von erwachsenen Menschen verwendet werden, jedoch typischerweise in einem Bereich von 0,02 bis 5000 mg pro Tag, vorzugsweise 1 bis 1500 mg pro Tag eingesetzt. Die gewünschte Dosis kann in geeigneter Weise in einer Einzeldosis vorliegen oder in Teildosen, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, zum Beispiel als zwei, drei, vier oder mehrere Teildosen pro Tag. Die erfundungsgemäßen Formulierungen können zwischen 0,1 bis 99% des wirksamen Bestandteils enthalten, geeigneterweise von 30 bis 95% bei Tabletten und Kapseln und 3 bis 50% bei Flüssigzubereitungen.

[0045] Die Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, zum Beispiel mit Statinen und/oder anderen Lipid-senkenden Arzneistoffen, zum Beispiel MTP-Inhibitoren und LDLR-Hochregulatoren. Die erfundungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls in Kombination mit antidiabetischen Mitteln, z. B. Metformin, Sulfonylharnstoffe und/oder PPAR-gamma-, PPAR-alpha- oder PPAR-alpha/gamma-Agonisten (zum Beispiel Thiazolidindione, wie zum Beispiel Pioglitazon und Rosiglitazon) verwendet werden. Die Verbindungen können ebenfalls in Kombination mit antihypertensiven Mitteln wie beispielsweise Angiotensin-Antagonisten, z. B. Telmisartan, Calciumkanalantagonisten, z. B. Lacidipin, und ACE-Inhibitoren, z. B. Enalapril, verwendet werden. Die Erfindung stellt in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) mit einem weiteren Therapeutikum zur Behandlung von hPPAR-vermittelten Erkrankungen umfaßt.

[0046] Wenn die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, können die Verbindungen entweder sequentiell oder simultan durch jedweden geeigneten Weg verabreicht werden.

[0047] Die Kombinationen, auf die oben Bezug genommen wurde, können in geeigneter Weise zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung dargeboten werden, und daher umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine zuvor definierte Kombination gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder simultan in separaten oder vereinigten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0048] Wenn in der gleichen Formulierung vereinigt, wird es ersichtlich sein, daß die zwei Verbindungen stabil und zueinander und zu den anderen Komponenten der Formulierung kompatibel sein müssen, und können zur Verabreichung formuliert sein. Wenn getrennt formuliert, können sie in jeder zweckdienlichen Formulierung bereitgestellt werden, zweckmäßig in solch einer Art und Weise, die für solche Verbindungen auf dem Fachgebiet bekannt sind.

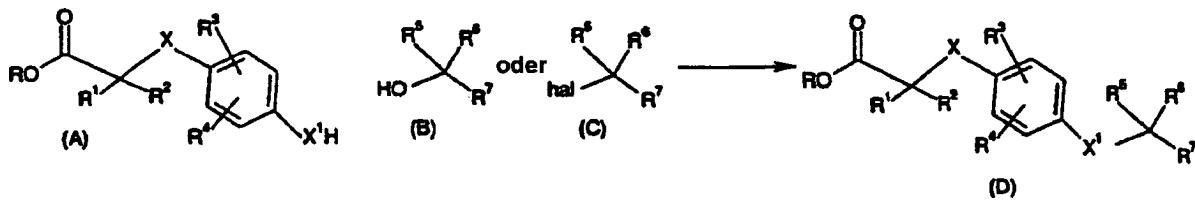
[0049] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum verwendet wird, das gegen die gleiche hPPAR-vermittelte Erkrankung wirksam ist, kann die Dosierung jeder Verbindung verschieden sein, von der, wenn die Verbindung alleine verwendet wird. Geeignete Dosen werden durch die Fachleute leicht erkannt werden.

[0050] Verbindungen dieser Erfindung können in geeigneter Weise durch ein allgemeines Verfahren hergestellt werden, wobei ein Rest wie (A) an einen Alkohol (B) unter Verwendung des Mitsunobu-Protokolls (O. Mitsunobu, 1981, Synthesis, S.1) oder durch Alkylierung von (A) unter Verwendung einer geeigneten nicht-nukleophilen Base, wie beispielsweise K_2CO_3 , Cs_2CO_3 oder NaH , mit einem Alkylhalogenid (C) verbunden wird.

[0051] Erfundungsgemäße Verbindungen können in geeigneter Weise durch ein allgemeines Verfahren hergestellt werden, wobei ein Rest wie (A) an einen Alkohol (B) unter Verwendung des Mitsunobu-Protokolls (O. Mitsunobu, 1981, Synthesis 8.1) oder durch Alkylierung von (A) unter Verwendung einer geeigneten nicht-nukleophilen Base, wie zum Beispiel K_2CO_3 , Cs_2CO_3 oder NaH , mit einem Alkylhalogenid (C) verbunden wird.

[0052] Es ist anzumerken, daß diese Synthese vorzugsweise durchgeführt wird, indem die Säuregruppe durch R geschützt wird, um das Zwischenprodukt (D) zu ergeben. Vorzugsweise ist R C_{1-6} -Alkyl, das hydroly-

siert werden kann, um eine Säure der Formel (1) zu ergeben, oder, wenn er leicht hydrolysierbar ist, kann der resultierende Ester verabreicht werden. Die Gruppen R¹-R⁷ und X¹ des Zwischenprodukts (D) können ferner durch Standardchemie modifiziert werden, um weitere Verbindungen der Formel (1) bereitzustellen.



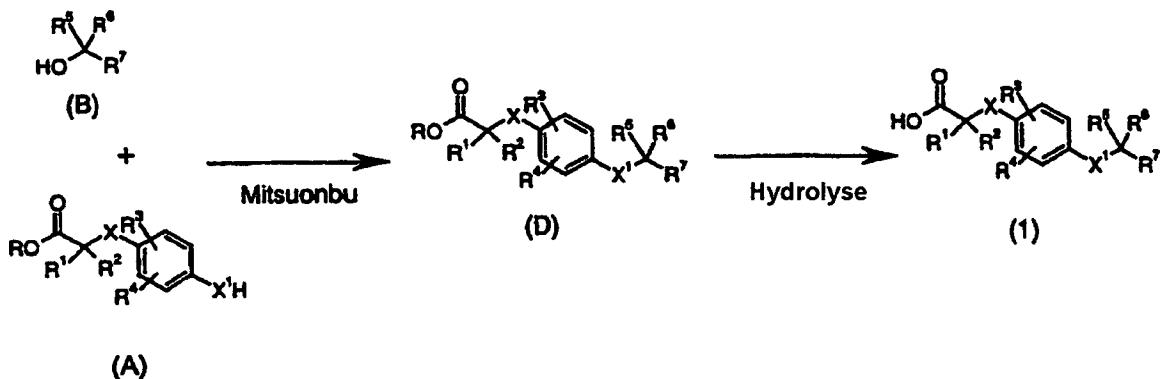
[0053] Zwischenprodukte der Formel (A), (B), (C) und (D) sind kommerziell erhältlich oder können wie nachfolgend aufgezeigt synthetisiert werden.

[0054] Alkohol (B) kann in das Alkylhalogenid (C) unter Verwendung von standardmäßigen Halogenierungsbedingungen umgewandelt werden.

[0055] Zum Beispiel, wenn X¹ O oder S ist, können die nachfolgenden Syntheseschemata befolgt werden.

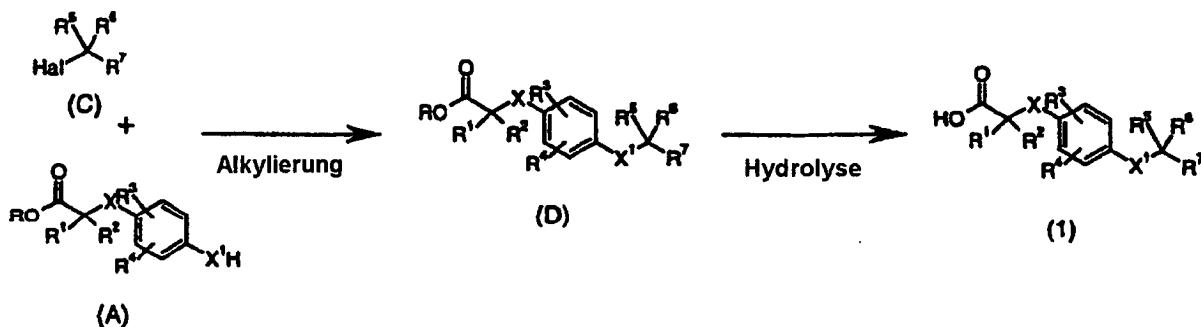
Schema 1

[0056] Mitsunobu gefolgt von Hydrolyse:



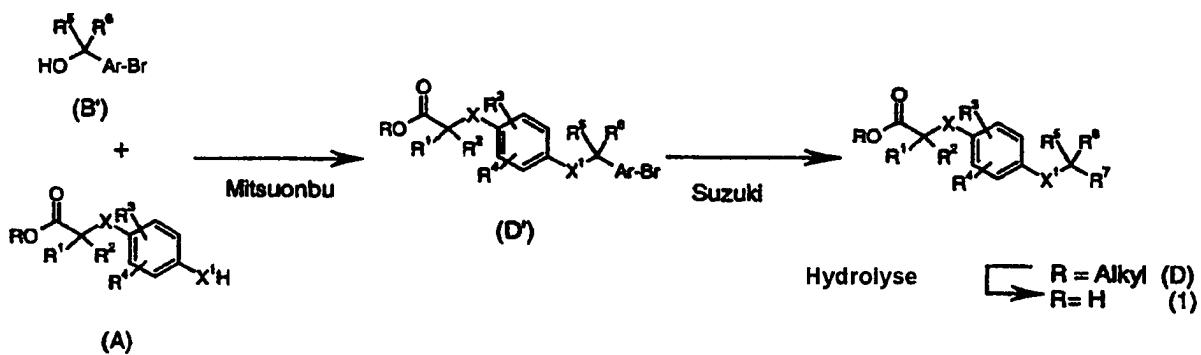
Schema 2

[0057] Alkylierung gefolgt von Hydrolyse:



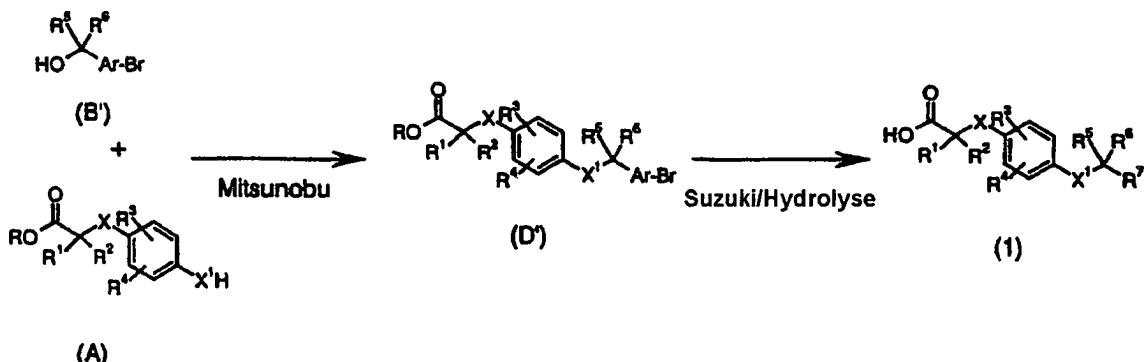
Schema 3

[0058] Mitsunobu gefolgt von Suzuki (um R⁷ zu modifizieren) und dann Hydrolyse (Ar stellt Phenyl oder eine Heteroaryl-Gruppe mit 6 Gliedern, die 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, dar):



Schema 4

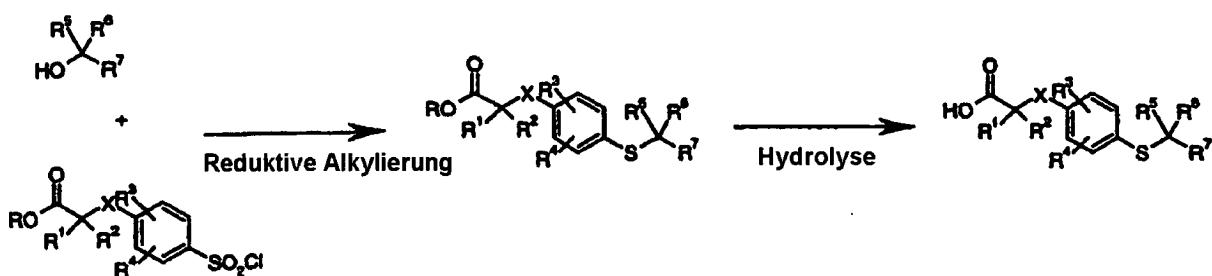
[0059] Mitsunobu, gefolgt von Suzuki (um R^7 zu modifizieren) mit gleichzeitiger Hydrolyse:



[0060] Wenn $X^1 S$ darstellt, kann das folgende Syntheseschema befolgt werden:

Schema 5

[0061] Reduktive Alkylierung gefolgt von Hydrolyse:

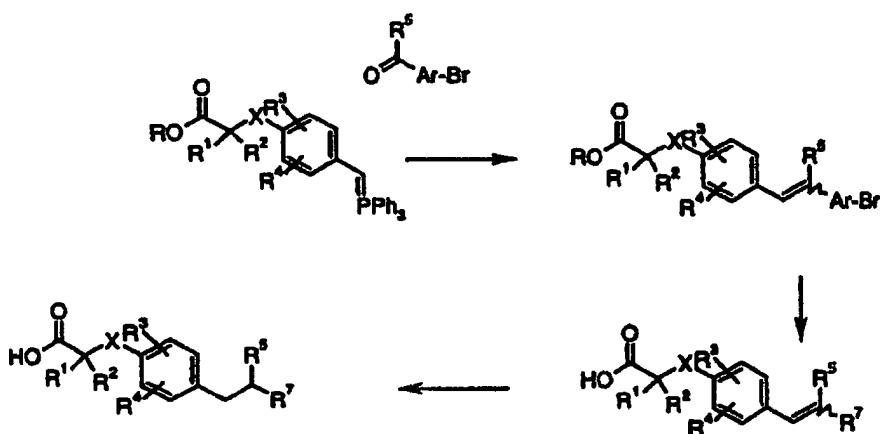


[0062] Wenn $X^1 SO$ oder SO_2 ist, werden diese in geeigneter Weise durch Oxidation des Zwischenprodukts (D), worin $X^1 S$ ist, unter Verwendung von für ein Sulfid standardmäßigen Oxidationsbedingungen hergestellt.

[0063] Wenn $x^1 CH_2$ darstellt, kann das folgende Schema befolgt werden:

Schema 6

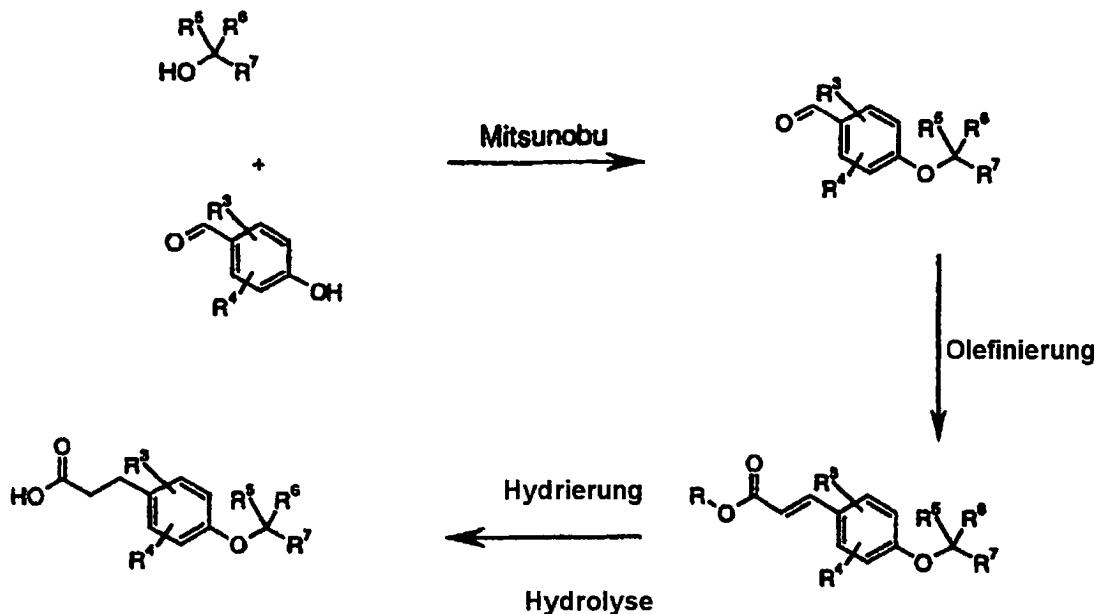
[0064] Wittig, Suzuki, Hydrolyse, Hydrierung



[0065] Wenn X^1 O ist und X CH_2 darstellt, kann das folgende Schema befolgt werden:

Schema 7

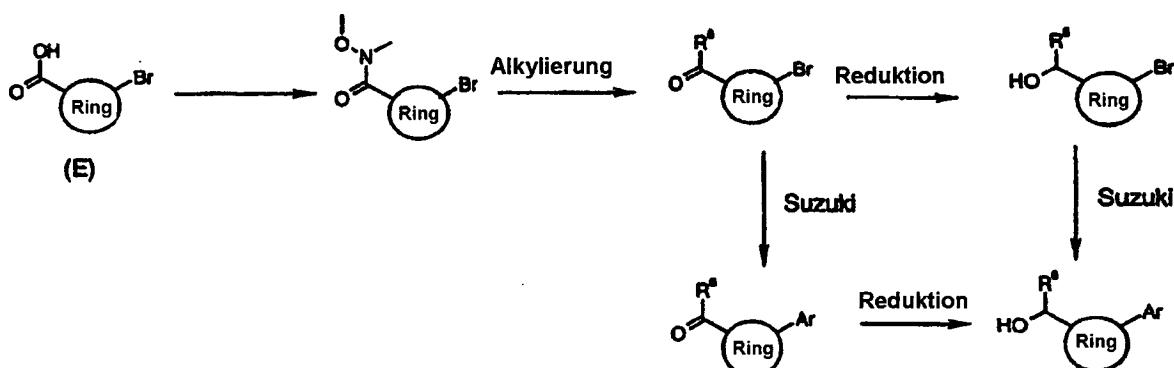
[0066] Mitsunobu gefolgt von Olefinierung, Hydrierung und Hydrolyse



[0067] Die folgenden Syntheseschemata können befolgt werden, um Zwischenprodukt (B), worin R^5 H ist und "Ring" ein Phenyl oder eine Heteroaryl-Gruppe mit 6 Gliedern, die 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, darzustellen.

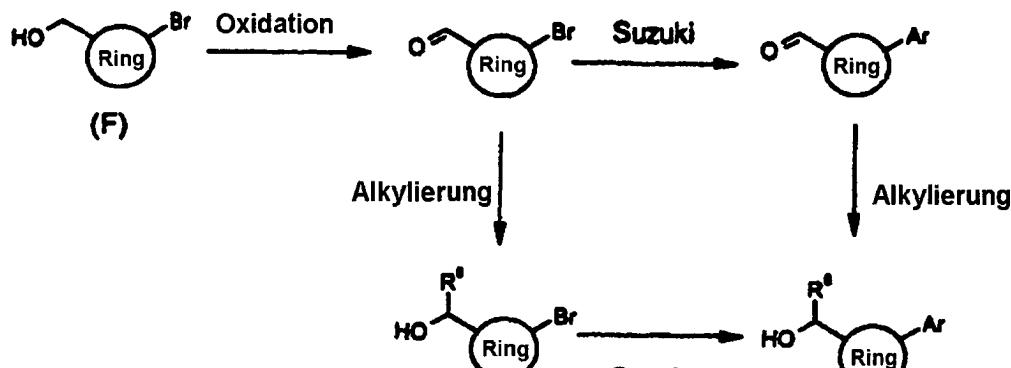
Schema 8

[0068] Alkylierung, dann Suzuki gefolgt von Reduktion (oder Reduktion gefolgt von Suzuki) eines Carbonsäure-Derivats (E).



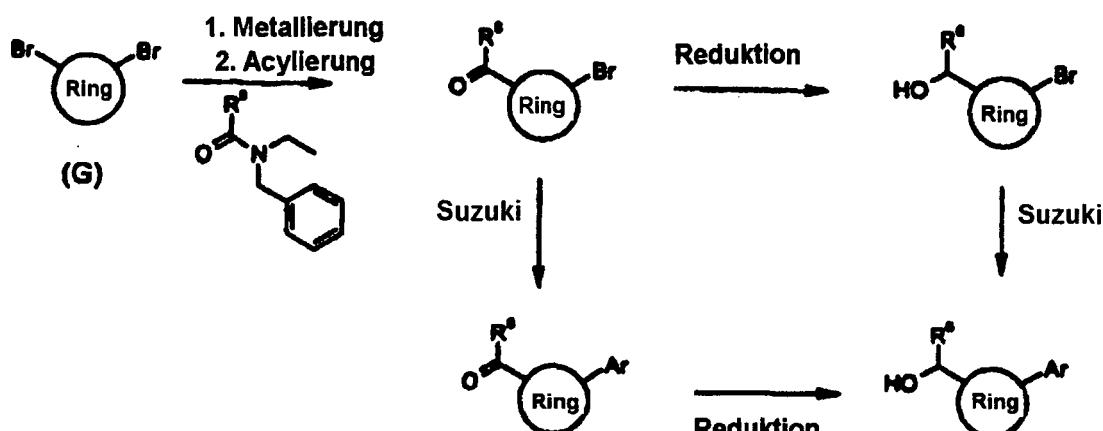
Schema 9

[0069] Oxidation, dann Suzuki gefolgt von Alkylierung (oder Alkylierung gefolgt von Suzuki) eines Alkohol-Derivats (F).



Schema 10

[0070] Metallierung, Acylierung, dann Reduktion gefolgt von Suzuki (oder Suzuki gefolgt von Reduktion) eines Brom-Derivats (G)



[0071] Andere Zwischenprodukte können wie nachfolgend oder in veröffentlichter Literatur beschrieben, z. B. WO 01/00603, hergestellt werden, und ihre Synthese wird einem Fachmann ersichtlich sein.

[0072] Das Nachfolgende veranschaulicht Zwischenprodukte, Referenzbeispiele und Beispiele der Formel (1), was nicht als eine Limitierung darauf zu verstehen ist.

Allgemeine Aufreinigungs- und Analyseverfahren

[0073] LC/MS bezieht sich auf die Analyse durch analytische HPLC, die auf einer Supelcosil LCA-BZ+PLUS-Säule (3 µm, 3,3 cm × 4,6 mm ID), eluiert mit 0,1% HCO₂H und 0,01 M Ammoniumacetat in Wasser (Lösungsmittel A), und 95% Acetonitril und 0,05% HCO₂H in Wasser (Lösungsmittel B), unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten durchgeführt wurde: 0–0,7 min 0% B, 0,7–4,2 min 0 → 100% B, 4,2–5,3 min 100% B, 5,3–5,5 min 100 → 0% B bei einer Flußrate von 3 ml/Minute. Die Massenspektren (MS) wurden auf einem Fisons VG-Plattform-Massenspektrometer unter Verwendung von Electrospray-Positive-Ionisation [(ES+ve ergibt [M+H]⁺ und [M+NH₄]⁺ Molekularionen]- oder Electrospray-Negative-Ionisation [(ES-ve ergibt [M-H]⁻ Molekularionen]-Modi aufgezeichnet.

[0074] ¹H-NMR-Spektren wurde unter Verwendung eines Bruker DPX 400 MHz-Spektrometers aufgezeichnet.

[0075] BiotageTM-Chromatographie bezieht sich auf die Aufreinigung, die unter Verwendung von Geräten, die durch Dyax Corporation (entweder das Flash 40i oder Flash 150i) und Kartuschen, die mit KP-SilTM-Kieselsäure vorgepackt sind, durchgeführt.

[0076] OPTIX bezieht sich auf eine Aufreinigung unter Verwendung des Combi-Flash-Optix 10-Geräts, das von Isco Inc. bereitgestellt wird.

[0077] Massengerichtete Auto-prep-HPLC bezieht sich auf das Verfahren, wobei das Material durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie auf einer HPLCABZ+ 5 µm-Säule (5 cm × 10 mm i.d.) mit 0,1% HCO₂H in Wasser und 95% MeCN, 5% Wasser (0,5% HCO₂H) unter Verwendung der folgenden Gradienten-Elutionsbedingungen aufgereinigt wurde: 0–1,0 Minuten 5% B, 1,0–8,0 Minuten 5 → 30% B, 8,0–8,9 Minuten, 30% B, 8,9–9,0 Minuten 30–95% B, 9,0–9,9 Minuten 95% B, 9,9–10 Minuten 95 → 0% B, bei einer Flußrate von 8 ml/Minute. Der Gilson 202-Fraktionssammler wurde durch eine VG-Plattform-Massenspektrometer nach Detektion der Masse von Interesse ausgelöst.

[0078] "Hydrophobe Fritten" bezieht sich auf Filtrationsgefäße die durch Whatman verkauft werden.

[0079] SPE (solid Phase extraction, Festphasenextraction) bezieht sich auf die Verwendung von Kartuschen, die durch International Sorbent Technologie Ltd. verkauft werden.

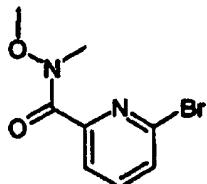
[0080] TLC (thin layer chromatography, Dünnschichtchromatographie) bezieht sich auf die Verwendung von TLC-Platten, die mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtet sind und von Merck verkauft werden.

Abkürzungen:

TLC:	Dünnschichtchromatographie
DMSO-d ⁶ :	deuteriertes Dimethylsulfoxid
CDCl ₃ :	deuteriertes Chloroform
MeOD-d ⁴ :	deuteriertes Methanol
AcOH:	Essigsäure
ADDM:	1,1'-(Azodicarboxy)dimorpholid
ADDP:	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin
CDI:	1,1'-Carbonyldiimidazol
DCM:	Dichlormethan
DIAD:	Diisopropylazodicarboxylat
4-DMAP:	4-Dimethylaminopyridin
DMF:	N,N-Dimethylformamid
EDC:	1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid
Et ₂ O:	Diethylether
EtOAc:	Ethylacetat
MeCN:	Acetonitril
MeOH:	Methanol
nBu ₃ P:	Tributylphosphin
R _t :	Retentionszeit
TBAF:	Tetrabutylammoniumfluorid
THF:	Tetrahydrofuran
br:	breit
s:	Sigulett
d:	Dublett
dd:	Dublett von Dubletts
t:	Triplet
q:	Quartett
m:	Multiplett
rt:	Raumtemperatur

Zwischenprodukt 1

6-Brom-N-methoxy-N-methylpyridin-2-carboxamid



[0081] Zu einer Aufschämmung von 6-Brompicolinsäure (5,44 g, 26,93 mmol) in DCM (100 ml) wurde eine Lösung von CDI (5,67 g, 34,97 mmol) in DCM (70 ml) über einen Zeitraum von 15 Minuten unter Stickstoff zugetropft. Die Lösung klärte sich während der Zugabe ein wenig, jedoch blieb sie getrübt und nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde das Gemisch tropfchenweise über 15 Minuten mit N,O-Dimethylhydroxylamin [Lösung in DCM, hergestellt durch Behandlung von N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (5,35 g, 53,82 mmol) mit wäßrigem NaOH (2M, 100 ml) und Extrahieren mit DCM (2 × 100 ml)] behandelt. Das Gemisch klärte während der Zugabe auf und die resultierende klare blaßgelbe Lösung wurde für 20 Stunden unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (125 ml) und gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (125 ml) aufgeteilt. Die Schichten wurden dann getrennt und die organische Schicht mit Salzlösung (125 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (5,29 g) zu ergeben.

LC/MS: m/z 245,0 [M+H]⁺, R_t 2,27 min.

Zwischenprodukt 2

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pantanone (Verfahren A)

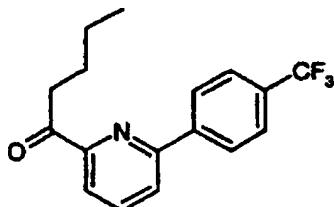


[0082] Zu einer Lösung aus 6-Brom-N-methoxy-N-methylpyridin-2-carboxamid (5,29 g, 21,58 mmol) in trockenem THF (120 ml) bei -78°C (Trockeneis/Acetonbad) wurde nBuMgCl (15,2 ml einer 20 Gew.%igen Lösung in THF/Toluol, 25,84 mmol) unter Stickstoff über 15 Minuten zugetropft. Das resultierende gelbe Gemisch wurde für 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, und ihm wurde dann erlaubt über 1,5 Stunden langsam auf 0°C (Eis/Wasserbad) und dann über 18 Stunden auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das gelbe getrübte Gemisch wurde dann portionsweise zu einer gerührten Lösung aus wäßrigem HCl (2M, 200 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch mit EtOAc (200 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (200 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um ein gelb/orangefarbenes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 1:2), brachte die Titelverbindung (2,51 g) hervor.

LC/MS: m/z 242,0 [M+H]⁺, R_t 3,57 min.

Zwischenprodukt 3

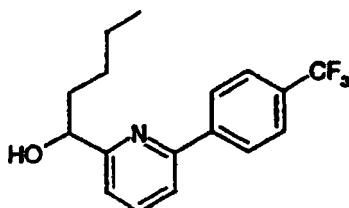
1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pantanone



[0083] Eine Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanon (2,51 g, 10,37 mmol) in DME (13 ml) wurde mit 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (2,36 g, 12,43 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,19 g, 1,03 mmol) und dann mit einer Aufschämmung von Na₂CO₃ (3,29 g, 31,04 mmol) in Wasser (13 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann über 30 Minuten bis auf Rückfluß erhitzt und dann bei dieser Temperatur für 17 Stunden gerührt. Dem Gemisch wurde dann erlaubt, auf Raumtemperatur abzukühlen und wurde reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (100 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht wurden mit gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (250 ml) und Salzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um einen braun-orangenen Feststoffrückstand zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtAc (Gradient 1:0 bis 10:1), brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (3,02 g) hervor.
LC/MS: m/z 308,2 [M+H]⁺, R_t 4,14 min.

Zwischenprodukt 4

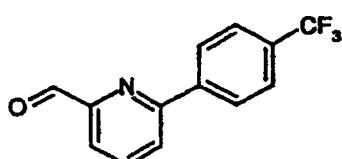
1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]-1-pentanon (Verfahren A)



[0084] Ein Gemisch aus 1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]-1-pentanon (2,80 g, 9,11 mmol) in THF (61 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) tropfchenweise mit einem Gemisch aus Natriumborhydrid (689 mg, 18,21 mmol) in Wasser (11 ml) über 5–10 Minuten behandelt. Das resultierende Gemisch wurde bei dieser Temperatur für 2,5 Stunden gerührt und wurde dann zwischen EtOAc (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (200 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 5:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (2,81 g) hervor.
LC/MS: m/z 310,2 [M+H]⁺, R_t 3,87 min.

Zwischenprodukt 5

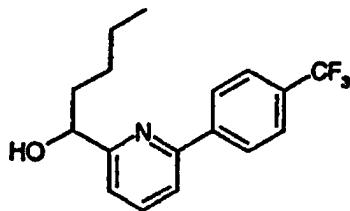
6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridincarbaldehyd



[0085] Eine Lösung aus 6-Brom-2-pyridincarbaldehyd (512 mg, 2,75 mmol) und 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (522 mg, 2,75 mmol) in DME (46 ml) wurde mit einer Aufschämmung von Na₂CO₃ (875 mg, 8,26 mmol) in Wasser (23 ml), gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 0,06 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann bis auf Rückfluß unter Stickstoff über 30 Minuten erhitzt und dann bei dieser Temperatur für 17 Stunden gerührt. Dem Gemisch wurde dann erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen, wurde unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt, und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (100 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um einen gelben Feststoffrückstand zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 1:0 bis 10:1), brachte die Titelverbindung als einen gelben Schaum (565 mg) hervor.
LC/MS: m/z 251,9 [M+H]⁺, R_t 3,57 min.

Zwischenprodukt 4

1-[6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]-1-pentanol (Verfahren B)

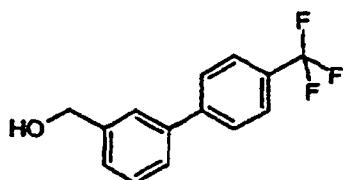


[0086] Eine Lösung aus 6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridincarbaldehyd (2,50 g, 9,95 mmol) in trockenem THF (100 ml) wurde auf 0°C (Eis/Wasserbad) abgekühlt und mit nBuLi (6,8 ml einer 1,6M Lösung in Hexan, 10,88 mmol) unter Stickstoff tropfchenweise über 20 Minuten behandelt. Die resultierende tief-rot gefärbte Lösung wurde für 1,5 Stunden bei 0°C gerührt und dann durch die Zugabe von wäßrigem HCl (2M, 10 ml) abgeschreckt und ihr erlaubt, über 20 Minuten auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc (150 ml) und gesättigtem NaHCO₃ (150 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (100 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Wasser (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um einen blaßgelben Schaum zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 0:1), brachte die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (1,99 g) hervor.

LC/MS: m/z 310,2 [M+H]⁺, R_t 3,87 min.

Zwischenprodukt 6

[4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]methanol

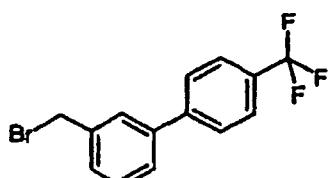


[0087] Ein Gemisch aus 3-Brombenzylalkohol (500 mg, 2,70 mmol), 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (1,01 g, 5,35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (68 mg, 0,06 mmol) und Na₂CO₃ (740 mg, 7,02 mmol) in einem Gemisch aus DME (20 ml) und Wasser (10 ml) wurde bei Rückfluß für 3 Stunden erhitzt. Dem Gemisch wurde erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen und wurde dann zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit EtOAc (2×) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht wurde mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (5:2), brachte die Titelverbindung als ein klares Öl hervor, das durch Stehen kristallisierte (654 mg).

LC/MS: R_t 3,58 min., kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 7

3-(Brommethyl)-4'-(trifluormethyl)biphenyl



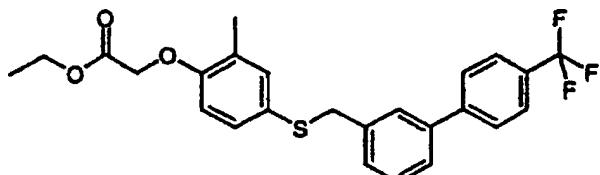
[0088] Eine Lösung aus [4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]methanol (177 mg, 0,70 mmol) in trockenem DCM (10 ml) wurde auf 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff abgekühlt und mit CBr₄ (256 mg, 0,77 mmol) in einem Teil behandelt. PPh₃ (202 mg, 0,77 mmol) wurde dann portionsweise zugegeben und das resultierende Gemisch bei dieser Temperatur für 1 Stunde gerührt und ihm dann erlaubt auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das

resultierende Gemisch wurde dann reduziert und der Rückstand direkt durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:DCM, aufgereinigt, was die Titelverbindung als ein farbloses Öl (220 mg) hervorbrachte.

LC/MS: R_t 3,94 min., kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 8

Ethyl{[2-methyl-4-(4'-trifluormethyl)-3-biphenyl]methyl}thio)phenyl}oxy}acetat

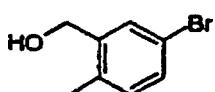


[0089] Ein Gemisch aus 3-(Brommethyl)-4'--(trifluormethyl)biphenyl (200 mg, 0,63 mmol), Ethyl(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (144 mg, 0,63 mmol) und Polymer-unterstütztes Diisopropylethylamin (3 mmol/g, 423 mg, 1,27 mmol) in DCM (20 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. TLC (Cyclohexan:DCM 1:1) zeigte das weitere Vorhandensein von Brom an, weshalb mehr Thiol (100 mg, 0,44 mmol) hinzugegeben wurde, und nach 3 Stunden wurde durch TLC keine Veränderung beobachtet. Das Gemisch wurde dann filtriert, reduziert und unter Verwendung von SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche) aufgereinigt. Der Rückstand wurde in DCM (10 ml) aufgelöst und mit Polymer-unterstütztem Isocyanatharz (1,43 mmol/g, 2 g, 2,46 mmol) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann filtriert, mit DCM gewaschen und reduziert, um die Titelverbindung (209 mg) zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J7Hz), 2,25 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,26 (2H, q, J7Hz), 4,60 (2H, s), 7,59 (2H, d, J8,5Hz), 7,68 (2H, d, J8,5Hz).

Zwischenprodukt 9

(5-Brom-2-methylphenyl)methanol

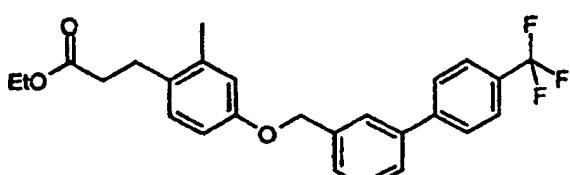


[0090] Boran (10,80 ml einer 1M Lösung und THF, 10,80 mmol) wurde zu einer gekühlten Lösung von 5-Brom-2-methyl-benzoësäure (116 mg, 0,54 mmol) in THF (15 ml) unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) hinzugegeben und dem resultierenden Gemisch erlaubt auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Gemisch wurde dann mit MeOH (10 ml) gefolgt von wäßrigem HCl (2M, 20 ml) behandelt und das Gemisch für ca. 15 Minuten gerührt, unter Vakuum aufkonzentriert und dann mit EtOAc aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit wäßrigem HCl (2M), Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (90 mg) zu ergeben.

LC/MS: R_t 3,09 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 10

Ethyl-3-[2-methyl-4-(4'-trifluormethyl)-3-biphenyl]methyl]oxy)phenyl]propanoat



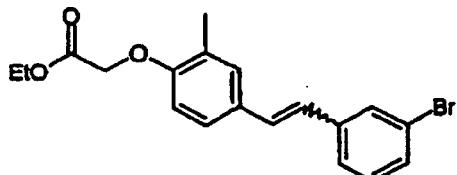
[0091] Zu einer Lösung aus [4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]methanol (121 mg, 0,48 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) wurde nBu₃P (240 µl, 0,96 mmol) gefolgt von Ethyl-3-(4-hydroxy-2-methylphenyl)propanoat (100 mg, 0,48 mmol) und dann ADDM (246 mg, 0,96 mmol) portionsweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 1 h bei 0°C gerührt, dann erlaubt über 21 Stunde auf Raumtemperatur zu erwärmen und dann zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht

wurde dann mit EtOAc extrahiert und der vereinigte organische Extrakt mit Wasser und dann Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (15:1), brachte die Titelverbindung als ein klares Öl (141 mg) hervor.

LC/MS: R_t 4,43 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 11

Ethyl({4-[2-(3-bromphenyl)ethenyl]-2-methylphenyl}oxy)acetat

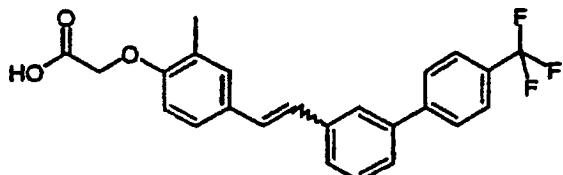


[0092] Eine Suspension aus [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-3-methylbenzyl](triphenyl)phosphoniumchlorid (500 mg, 0,99 mmol) in trockenem THF (10 ml) wurde auf 0°C (Eis/Wasserbad) abgekühlt und mit NaH (44 mg einer 60%igen Dispersion in Mineralöl, 1,10 mmol) portionsweise über 5 Minuten behandelt. Die resultierende gelbe Suspension wurde für 15 Minuten gerührt und wurde dann mit 3-Brombenzaldehyd (184 mg, 0,99 mmol) in trockenem THF (5 ml) behandelt. Der resultierenden weißen Suspension wurde erlaubt über 3,5 Stunden auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde dann bei Rückfluß für 1 Stunden erhitzt. Dem Reaktionsgemisch wurde dann erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen, wurde über Nacht gerührt und dann unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann zwischen CHCl_3 (20 ml) und Wasser (20 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die trübe organische Schicht wurde durch eine hydrophobe Fritte getrocknet und dann zu einem cremefarbenen Gummi (700 mg) aufkonzentriert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung (Gemisch von E:Z-Isomeren) (258 mg) hervor.

LC/MS: R_t 4,23 min und 4,31 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 12

[(2-Methyl-4-{2-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethenyl}phenyl)oxy]essigsäure

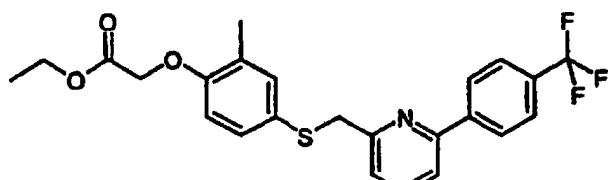


[0093] Ethyl({4-[2-(3-bromphenyl)ethenyl]-2-methylphenyl}oxy)acetat (150 mg, 0,40 mmol), Na_2CO_3 (106 mg, 1,00 mmol), 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (83,5 mg, 0,44 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) wurde in DME und Wasser (2:1, 6 ml) aufgelöst und das Gemisch bei Rückfluß für 4 Stunden erhitzt. Dem Gemisch wurde erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen, wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc (15 ml) und Wasser (15 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde dann mit wäßrigem HCl (1N) angesäuert und mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Schichten getrocknet (MgSO_4), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung (94 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 411 [$\text{M}-\text{H}$]⁺, R_t 4,45 min und 4,67 min.

Zwischenprodukt 13

Ethyl({2-methyl-4-[{(6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl)methyl}thio]phenyl}oxy)acetat

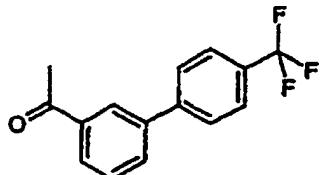


[0094] Eine Lösung aus 2-(Brommethyl)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]pyridin (238 mg, 0,75 mmol), Ethyl(4-mercapto-2-methylphenoxy)acetat (84 mg, 0,37 mmol) und K_2CO_3 (57 mg, 0,41 mmol) in MeCN (5 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde dann zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselgsäure, 2 g-Kartusche), eluiert mit $CHCl_3$:Cyclohexan (5:1), brachte die Titelverbindung (160 mg) hervor.

LC/MS: m/z 462,3 [M+H]⁺, R_t 4,10 min.

Zwischenprodukt 14

1-[4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]ethanon

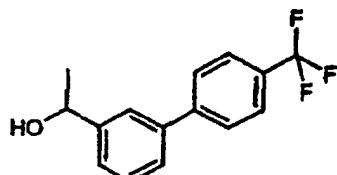


[0095] Zu einer Lösung aus 3-Bromacetophenon (661 µl, 5,00 mmol) und 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (950 mg, 5,00 mmol) in DME (50 ml) wurde Na_2CO_3 (1,32 g, 12,50 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (283 mg, 0,24 mmol) und Wasser (25 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 20 Stunden bei 100°C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kieselgsäure), eluiert mit Benzin:EtOAc (Gradient 19:1 bis 9:1), brachte die Titelverbindung (1,01 g) hervor.

LC/MS: R_t 3,62 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 15

1-[4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]ethanol

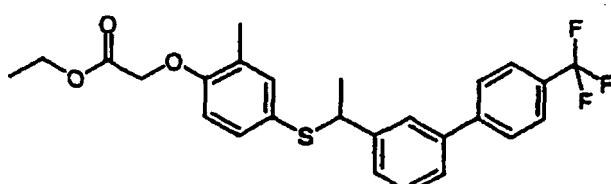


[0096] Ein Gemisch aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]ethanon (300 mg, 1,14 mmol) in Wasser (1 ml) und EtOH (5 ml) wurde portionsweise mit Natriumborhydrid (57 mg, 1,50 mmol) behandelt und dann für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigtem wässrigen NH_4Cl abgeschreckt, mit $CHCl_3$ verdünnt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung (274 mg) zu ergeben.

LC/MS: R_t 3,50 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 16

Ethyl{[2-methyl-4-([1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenyl]ethyl]thio)phenyl]oxy}acetat



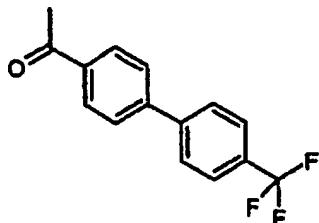
[0097] Zink (229 mg, 3,50 mmol) wurde zu EtOAc (10 ml) gefolgt von AcOH (115 µM, 2,00 mmol) und Ethyl[4-(Chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (293 mg, 1,00 mmol) hinzugegeben. Nach 2 Stunden wurde Dichlormethylsilan (258 mg, 2,00 mmol) gefolgt von 1-[4'-(Trifluormethyl)-3-biphenyl]ethanol (266 mg, 1,00 mmol) hinzugegeben und das Gemisch für eine weitere Stunde gerührt und dann bei 80°C für 5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit EtOAc verdünnt und mit gesättigtem wässrigen $NaHCO_3$, gesättigtem

wäßrigen NH₄Cl, Wasser und Salzlösung gewaschen, und dann reduziert. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Benzin:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (238 mg) hervor.

LC/MS: m/z 492,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,28 min.

Zwischenprodukt 17

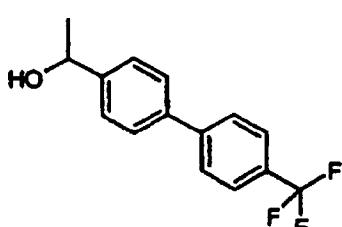
1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethanon



[0098] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 14 verwendet wurde, ausgehend von 4-Bromacetophenon (661 µl, 5,00 mmol), um nach Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Benzin:EtOAc (8:1), die Titelverbindung (1,10 g) zu ergeben.
LC/MS: R_t 3,63 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 18

1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethanol

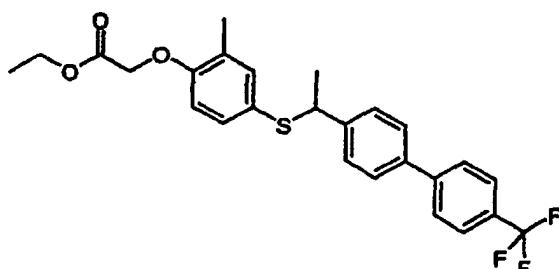


[0099] Hergestellt aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethanon (305 mg, 1,15 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 15 verwendet wurde, um die Titelverbindung (324 mg) zu ergeben.

LC/MS: R_t 3,54 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 19

Ethyl{[2-methyl-4-(1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethyl)thio]phenyl}oxy}acetat

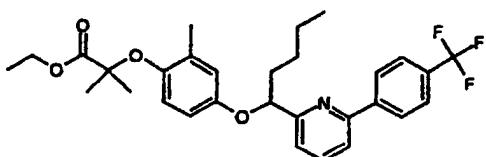


[0100] Hergestellt aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethanol (324 mg, 1,15 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 16 verwendet wurde, um nach Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Benzin:EtOAc (8:1), die Titelverbindung als ein farbloses Öl (333 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 492,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,31 min.

Zwischenprodukt 20

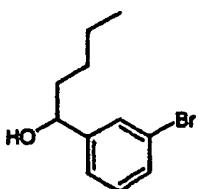
Ethyl-2-methyl-2-({2-methyl-4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)propanoat



[0101] Zu einer Lösung aus nBu_3P (47 μl , 0,19 mmol) in trockenem THF (2 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff DIAD (7 ml, 0,19 mmol) hinzugegeben. Nach Rühren für 10 Minuten wurde 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (50 mg, 0,16 mmol) hinzugegeben, gefolgt nach weiteren 20 Minuten von Ethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat (39 mg, 0,16 mmol). Dem Gemisch wurde erlaubt über 16 Stunden auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht mit Wasser (2x) und dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und reduziert, um einen braunen Gummi zu ergeben. Aufreinigung durch BiotageTM-Chromatographie (Kieselsäure, 40 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (19:1), brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (9 mg) hervor.
LC/MS: m/z 530,3 [M+H]⁺, R_t 4,61 min.

Zwischenprodukt 21

1-(3-Bromphenyl)-1-pentanol

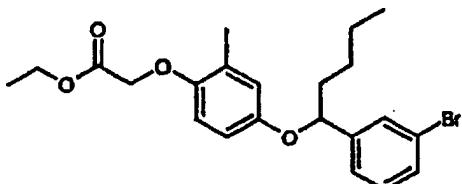


[0102] Zu 3-Brombenzaldehyd (5,00 g, 27,02 mmol) in trockenem THF (100 ml) wurde unter Stickstoff bei -78°C (Trockeneis/Acetonbad) $nBuMgCl$ (16,2 ml, einer 2,0 M-Lösung in THF, 0,032 mol) hinzugegeben und die Reaktion bei -78°C für 1 Stunde gerührt und ihr dann erlaubt über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt, mit EtOAc extrahiert und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum reduziert, um ein farbloses Öl zu ergeben. Aufreinigung durch BiotageTM-Chromatographie (Kieselsäure, 90 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (4,07 g) hervor.

LC/MS: R_t 3,49 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 22

Ethyl[(4-{{[1-(3-bromphenyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl}oxy]acetat

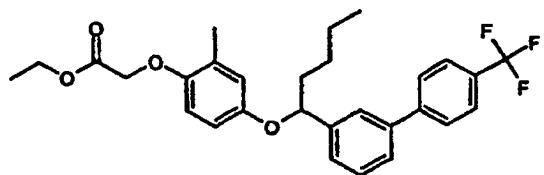


[0103] Zu einer Lösung aus 1-(3-Bromphenyl)-1-pentanol (1,00 g, 4,11 mmol) in trockenem THF (40 ml) wurde bei 0°C Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (865 mg, 4,11 mmol), PPh_3 (1,30 g, 4,94 mmol) und ADDP (1,25 g, 4,94 mmol) hinzugegeben und die Reaktion für 30 Minuten gerührt und ihr dann erlaubt über Nacht auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2x) und dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum reduziert, um ein braunes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch BiotageTM-Chromatographie (Kieselsäure, 90 g-Kartusche), eluiert mit Petrolether 40–60°C:EtOAc (Gradient 1:0 bis 9:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (1,15 g) hervor.

LC/MS: m/z 454,0/455,1 [M+NH₄]⁺, R_t 4,28 min.

Zwischenprodukt 23

Ethyl{(2-methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]pentyl}oxy)phenyl}oxy}acetat

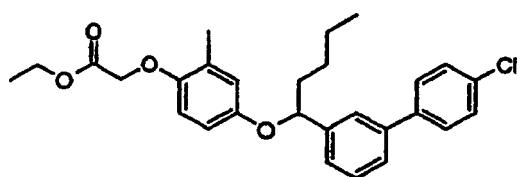


[0104] Ethyl[(4-{{1-(3-bromophenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (200 mg, 0,46 mmol) wurde in trockenem THF (3 ml) aufgelöst und mit 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (104 mg, 0,55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol) und Natriumcarbonat (146 mg, 1,38 mmol) in Wasser (2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde dann für 3 Stunde bei 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und aufkonzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kiesel säure, 40 g-Kartusche), eluiert mit Petrolether 40–60°C:EtOAc (19:1), brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (142 mg) hervor.

LC/MS: m/z 518,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,55 min.

Zwischenprodukt 24

Ethyl[(4-{{1-(4'-chlor-3-biphenylyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat

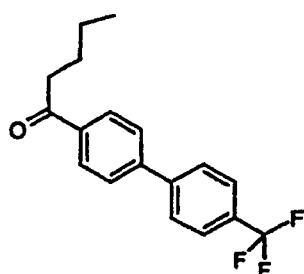


[0105] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 23 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl[(4-{{1-(3-bromophenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (200 mg, 0,46 mmol) und 4-Chlorbenzolboronsäure (86 mg, 0,55 mmol), um nach Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kiesel säure, 40 g-Kartusche), eluiert mit Petrolether 40–60°C:EtOAc (19:1), die Titelverbindung (137 mg) zu ergeben (137 mg).

LC/MS: m/z 484,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,55 min.

Zwischenprodukt 25

1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]-1-pantanone



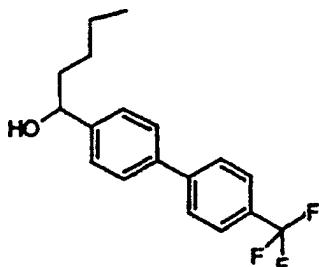
[0106] Zu einer Lösung aus 1-(4-Methylphenyl)-1-pantanone (1,00 g, 4,15 mmol) in DME (20 ml) und Wasser (10 ml) wurde 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (870 mg, 4,57 mmol) und Na₂CO₃ (1,10 g, 10,8 mmol) hinzugegeben. Nach 10 Minuten wurde Pd(PPh₃)₄ (480 mg, 0,42 mmol) unter Stickstoff portionsweise hinzugegeben und das Gemisch bis auf Rückfluß erhitzt und unter Stickstoff für 2 Stunden gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wurde zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige Schicht mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Das vereinigte organische Extrakt wurde getrennt und ge-

trocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (19:1), brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (850 mg) hervor.

LC/MS: m/z 307,1 [M+H]⁺, R_t 4,16 min.

Zwischenprodukt 26

1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]-1-pentanol

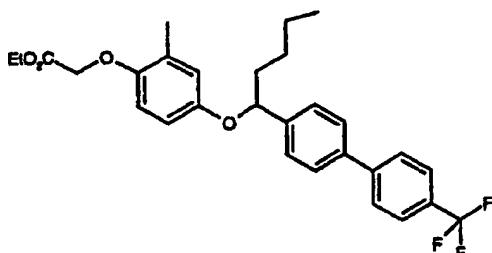


[0107] Zu einer Lösung aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]-1-pentanon (500 mg, 1,63 mmol) in THF (16 ml) und Wasser (8 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) Natriumborhydrid (74 mg, 1,96 mmol) portionsweise hinzugegeben. Nach Rühren des Gemisches für 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Wasser (30 ml) verdünnt und in EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Das vereinigte organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum reduziert, um die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (490 mg) hervorzubringen.

LC/MS: R_t 3,96 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 27

Ethyl{[2-methyl-4-((1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}acetat

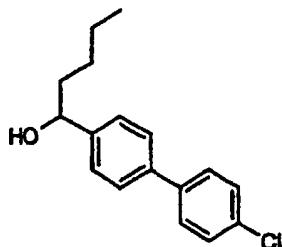


[0108] Zu einer Lösung aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]-1-pentanol (250 mg, 0,81 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) nBu₃P (0,41 ml, 1,64 mmol) gefolgt von Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (170 mg, 0,81 mmol) und ADDM (420 mg, 1,64 mmol) portionsweise hinzugegeben. Nach Rühren des Gemisches für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3 × 30 ml) reextrahiert. Das vereinigte organische Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4) und dann unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (310 mg) hervor.

LC/MS: m/z 518,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,55 min.

Zwischenprodukt 28

1-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-1-pentanol

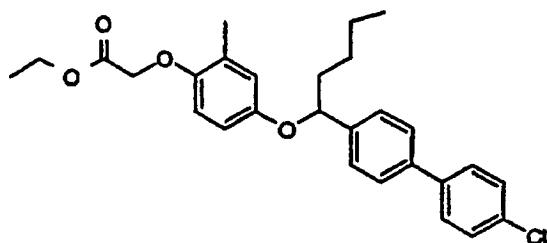


[0109] Zu einer Lösung aus 4'-Chlor-4-biphenylcarbaldehyd (200 mg, 0,92 mmol) in wasserfreiem THF (10 ml) wurde unter Stickstoff bei -78°C (Trockeneis/Aceton) nBuMgCl (550 µl einer 2M-Lösung in THF, 1,10 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78°C für 1 Stunde und dann für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser (15 ml) abgeschreckt und mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert. Das vereinigte organische Extrakt wurde dann getrocknet ($MgSO_4$) und unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (140 mg) hervor.

LC/MS: R_t 3,98 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 29

Ethyl[(4-{[1-(4'-Chlor-4-biphenylyl)pentyloxy]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat

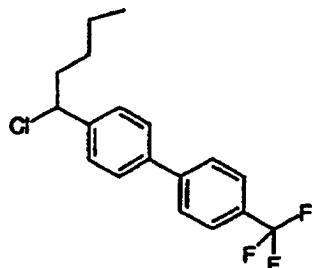


[0110] Zu einer Lösung aus 1-(4'-Chlor-4-biphenylyl)-1-pentanol (140 mg, 0,51 mmol) in trockenem THF (15 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) nBu₃P (250 µl, 1,02 mmol), gefolgt von Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (110 mg, 0,52 mmol) und ADDP (260 mg, 1,03 mmol) portionsweise hinzugegeben. Nach Rühren des Gemisches für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Das organische Extrakt wurde getrennt und getrocknet ($MgSO_4$) und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Aufreinigung durch "Flash"-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (150 mg) hervor.

LC/MS: m/z 484,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,51 min.

Zwischenprodukt 30

4-(1-Chlorpentyl)-4'-(trifluormethyl)biphenyl

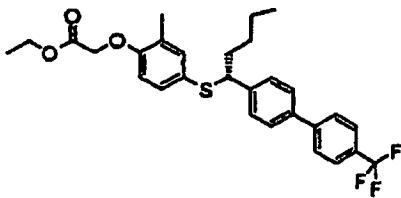


[0111] Zu einer Lösung aus 1-[4'-(Trifluormethyl)-4-biphenylyl]-1-pentanol (250 mg, 0,81 mmol) in trockenem DCM (15 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) Thionylchlorid (590 µl, 8,09 mmol) zugetropft.

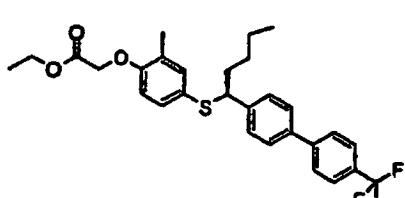
Nach Rühren des Gemisches für 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Stickstoff wurde die Reaktion vorsichtig durch Zugabe von gesättigtem wäßrigen NaHCO_3 (20 ml) abgeschreckt und mit DCM ($3 \times 30 \text{ ml}$) extrahiert. Das organische Extrakt wurde getrennt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als einen gelben Gummi (251 mg) hervorzubringen. LC/MS: R_t 4,42 min, kein Molekularion beobachtet.

Zwischenprodukt 31 und Zwischenprodukt 32

Ethyl{[2-methyl-4-((1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)phenyl]oxy}acetat und Ethyl{[2-methyl-4-((1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)phenyl]oxy}acetat



Zwischenprodukt 31



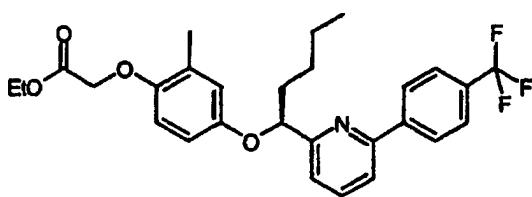
Zwischenprodukt 32

[0112] Zu einer Lösung aus Ethyl(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (170 mg, 0,75 mmol) in wasserfreiem MeCN (15 ml) wurde unter Stickstoff 4-(1-Chlorpentyl)-4'-(trifluormethyl)biphenyl (500 mg, 1,53 mmol) und Calciumcarbonat (500 mg, 1,53 mmol) hinzugegeben. Nach Rühren unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Aufreinigen durch "Flash"-Chromatographie (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (9:1), brachte einen farblosen Gummi (230 mg) hervor.
LC/MS: m/z 517,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 464 min.

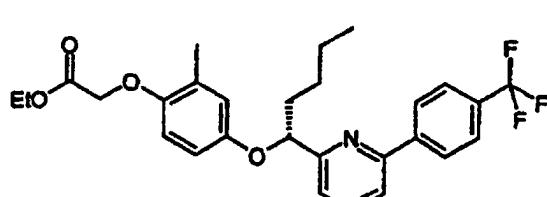
[0113] Die Auftrennung der 20 mg-Probe durch chirale HPLC ($2 \times 25 \text{ cm}$ Chiralpak A), eluiert mit 5% IPA/Hexan, 15 ml/min, Wellenlänge 215 nm, brachte Ethyl{[2-methyl-4-((1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)phenyl]oxy}acetat als ein farbloses Öl (10 mg, R_t 8,2 min) und Ethyl{[2-methyl-4-((1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenyl]pentyl)phenyl]oxy}acetat als ein farbloses Öl (9 mg, R_t 9,8 min) hervor.

Zwischenprodukt 33 und Zwischenprodukt 34

Ethyl{[2-methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}oxy}acetat und Ethyl{[2-methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}oxy}acetat



Zwischenprodukt 33



Zwischenprodukt 34

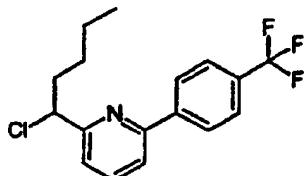
[0114] Zu einer Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (711 mg, 230 mmol) in trockenem THF (46 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (483 mg, 2,30 mmol) gefolgt eine Minute später von ADDM (1,18 g, 4,60 mmol) in einem Teil hinzugegeben. Das resultierende leichttrübe orangefarbene Gemisch wurde für 2 bis 3 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit $n\text{Bu}_3\text{P}$ (1,15 ml, 4,61 mmol) über ca. 4 Minuten tröpfchenweise behandelt, um eine klare blaßgelbe Lösung zu ergeben. Nach 2 Stunden langsamen Erwärmens wurde die Lösung leicht trüb und ihr wurde erlaubt über 20 Stunden weiter auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das resultierende trübe Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (150 ml) und Wasser (150 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (150 ml) reextrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 10:1), brachte einen blaßgelben Schaum (827 mg) hervor.

LC/MS: m/z 501,9 [$\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4,45 min.

[0115] Auftrennung durch chirale HPLC ($2' \times 20$ cm Chiralpak), eluiert mit Heptan:EtOH (98:2), 50 ml/min, Wellenlänge 230 nm, brachte Ethyl({2-methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl)acetat (367 mg, R_t 8,5 min) und Ethyl({2-methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl)acetat (360 mg, R_t 10,0 min) hervor.

Zwischenprodukt 35

2-(1-Chlorpentyl)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]pyridin

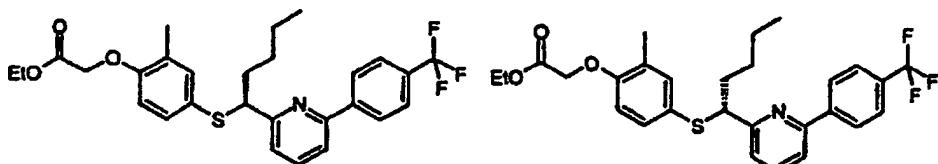


[0116] Zu einer Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (1,50 g, 4,85 mmol) in trockenem DCM wurde SOCl_2 (3,53 ml, 48,50 mmol) hinzugegeben und die resultierende Lösung unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert, um die Titelverbindung als einen ölichen gelben Feststoff (1,65 g) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 328,2 [M+H]⁺, R_t 4,35 min.

Zwischenprodukt 36 und Zwischenprodukt 37

Ethyl({2-methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl)acetat und Ethyl({2-methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl)acetat



Zwischenprodukt 36

Zwischenprodukt 37

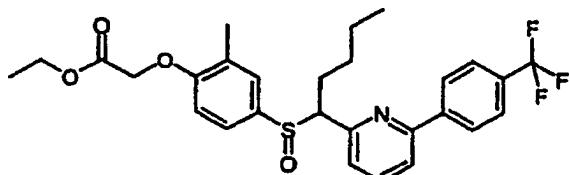
[0117] Zu einer Lösung aus 2-(1-Chlorpentyl)-6-[4-(trifluormethyl)phenyl]pyridin (522 mg, 1,59 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde Cäsiumcarbonat (621 mg, 1,91 mmol) und Ethyl(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (361 mg, 1,59 mmol) hinzugegeben. Das resultierende Gemisch wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 60 Stunden gerührt, dann bei 66°C für 18 Stunden. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (50 ml) verdünnt, mit EtOAc (100 ml) extrahiert, die Schichten getrennt und die organische Schicht mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung unter Vakuum entfernt. Aufreinigung durch Biotage™-Chromatographie (Kieselsäure, 40 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (19:1), brachte ein farbloses Öl (376 mg) hervor.

LC/MS: m/z 518,4 [M+H]⁺, R_t 4,51 min.

[0118] Auftrennung einer 100 mg-Probe durch chirale HPLC (2 cm × 25 cm chiralcel OJ), eluiert mit 5% EtOH/Heptan, 15 ml/min, Wellenlänge 215 nm, brachte Ethyl({2-methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl)acetat als ein farbloses Öl (34 mg, R_t 12,4 min) und Ethyl({2-methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl)acetat als ein farbloses Öl (29 mg, R_t 14,7 min) hervor.

Zwischenprodukt 38

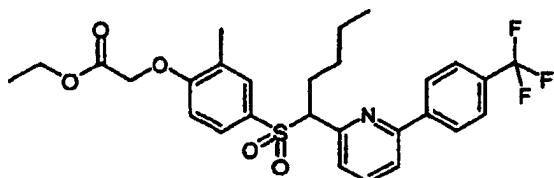
Ethyl({2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfinyl]phenyl)oxy}acetat



[0119] Zu einer gekühlten (0°C , Eis/Wasserbad) Lösung eines racemischen Gemisches aus Zwischenprodukten 36 und 37 (130 mg, 0,25 mmol) in Methanol (1 ml) wurde Oxon (49,5%, KHSO_5 , 204 mg, 0,33 mmol) in Wasser (1 ml) hinzugegeben. Nach 15 Minuten wurde die Reaktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (237 mg, 1,24 mmol) abgeschreckt und mit Wasser (10 ml) verdünnt. Die wäßrige Schicht wurde mit CHCl_3 (3×10 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradientenelution 10:1 bis 2:1), brachte die Titelverbindung als ein Gemisch von Isomeren (60 mg) hervor.
LC/MS: m/z 534,4 [M+H]⁺, R_t 3,88 min.

Zwischenprodukt 39

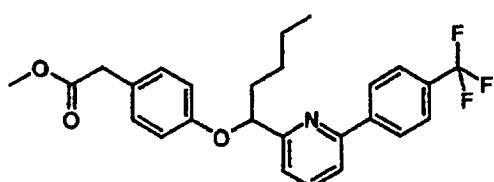
Ethyl({2-methyl-4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl}sulfonyl]phenyl}oxy)acetat



[0120] Zu einer gekühlten 0°C (Eis/Wasserbad) Lösung eines racemischen Gemisches aus Zwischenprodukten 36 und 37 (43 mg, 0,08 mmol) in Methanol (1 ml) wurde Oxon (49,5% KHSO_5 , 153 mg, 0,25 mmol) in Wasser (1 ml) hinzugegeben. Nach 4 Stunden und 10 Minuten wurde die Reaktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (80 mg, 0,42 mmol) abgeschreckt und mit Wasser (10 ml) verdünnt. Die wäßrige Schicht wurde mit CHCl_3 (3×10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Vakuum aufkonzentriert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 10:1 bis 2:1), brachte die Titelverbindung (26 mg) hervor.
LC/MS: m/z 550,2 [M+H]⁺, R_t 4,09 min.

Zwischenprodukt 40

Methyl-{4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}acetat

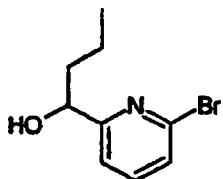


[0121] Zu einer Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (349 mg, 1,13 mmol) in trockenem THF (22,5 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff Methyl-4-hydroxyphenylacetat (187 mg, 1,13 mmol) gefolgt nach 1 Minuten von ADDM (578 mg, 2,25 mmol) in einem Teil hinzugegeben. Das resultierende orangefarbene trübe Gemisch wurde für 3 Minuten gerührt und dann mit nBu₃P (562 μl , 2,26 mmol) tropfenweise über 1 Minute behandelt. Das resultierende blasse, gelb/orangefarbene Gemisch wurde dann langsam über 64 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das trübe Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde dann mit EtOAc (50 ml) reextrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und reduziert, um ein Öl zu ergeben, das durch SPE (Kieselsäure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 5:1), aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (330 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 457,9 [M+H]⁺, R_t 4,32 min.

Zwischenprodukt 41

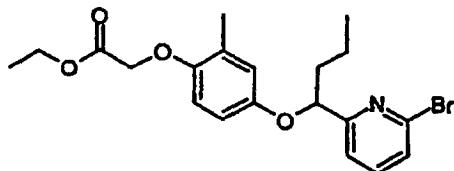
1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-butanol



[0122] Eine Lösung aus 2,6-Dibrompyridin (1,00 g, 4,22 mmol) in THF (40 ml) wurde auf -78°C (Trockeneis/Acetonbad) abgekühlt und mit nBuLi (2,64 ml einer 1,6M Lösung in Hexan, 4,22 mmol) über 10 Minuten unter Stickstoff tropfchenweise behandelt. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur wurde die blaßgelb/grüne Lösung mit Butyraldehyd (400 µl, 4,44 mmol) über 5 Minuten tropfchenweise behandelt und die resultierende orange/rote Lösung bei dieser Temperatur für 1 Stunde gerührt. Der Lösung wurde dann erlaubt über 20 Minuten langsam auf 0°C (Eis/Wasserbad) zu erwärmen, wurde dann durch Zutropfen von wäßrigem HCl (2M, 4 ml) abgeschreckt. Die resultierende blaßgelbe Lösung wurde zu einem Öl reduziert, zwischen EtOAc (100 ml) wäßrigem HCl (2M, 100 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (100 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Wasser (150 ml) und Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und zu einem orange/gelben Öl reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 2:1), brachte die Titelverbindung (626 mg) hervor.

Zwischenprodukt 42

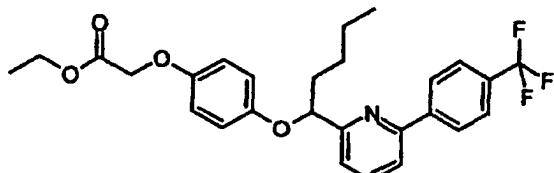
Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)butyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat



[0123] Zu einer gerührten Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-butanol (626 mg, 2,72 mmol) und Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (539 mg, 2,56 mmol) in trockenem THF (51 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff ADDM (1,32 g, 5,13 mmol) gefolgt von nBu₃P (1,28 ml, 4,95 mmol) zugetropft. Das Gemisch wurde über 18 Stunden unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt und dann unter Vakuum aufkonzentriert, mit EtOAc (150 ml) verdünnt und mit Wasser (3 × 75 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und reduziert, um ein gelbes Öl zu ergeben. Reinigung durch SPE (Kiesel säure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 10:1) brachte die Titelverbindung (388 mg) hervor.
LC/MS: m/z 423,8 [M+H]⁺, R_t 3,92 min.

Zwischenprodukt 43

Ethyl({4-[{(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy]acetat

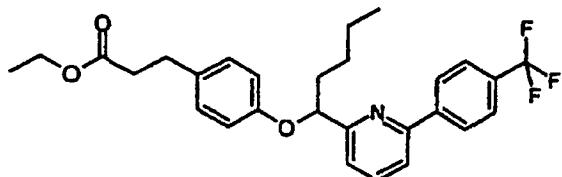


[0124] Zu einer Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (99 mg, 0,32 mmol) in trockenem THF (6,4 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff Ethyl(4-hydroxyphenoxy)acetat (63 mg, 0,32 mmol) gefolgt nach 1 Minute von ADDM (164 mg, 0,64 mmol) in einem Teil hinzugegeben. Die resultierende orange Aufschämmung wurde für 2 Minuten gerührt und dann mit nBu₃P (159 µl, 0,64 mmol) über 1 Minuten tropfchenweise behandelt. Das resultierende blaßgelbe/orange Gemisch wurde dann über 69 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das trübe Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand durch SPE (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (42 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 487,9 [M+H]⁺, R_t 4,33 min.

Zwischenprodukt 44

Ethyl-3-{4-[{1-[6-(4-(trifluormethyl)phenyl)-2-pyridinyl]pentyl}oxy]phenyl}propanoat

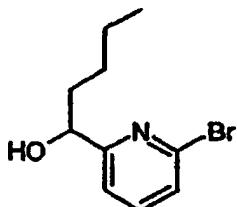


[0125] Zu einer gerührten Lösung aus 1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (50 mg, 0,16 mmol) und Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (31 mg, 0,16 mmol) in wasserfreiem THF (3,2 ml) wurden unter Stickstoff bei 0°C (Eis/Wasserbad) ADDM (83 mg, 0,32 mmol) hinzugegeben. Nach einigen Minuten wurde nBu₃P (81 µl, 0,32 mmol) (tröpfchenweise) hinzugegeben und die Lösung wurde unter Rühren über Nacht von 0°C auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17,5 Stunden wurde das Lösungsmittel unter Vakuum aufkonzentriert und der feste Rückstand in DCM (5 ml) aufgelöst und mit Wasser (5 ml) unter Verwendung einer hydrophoben Fritte gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit DCM (5 ml) reextrahiert und die vereinigten organischen Schichten unter Vakuum aufkonzentriert. Der resultierende feste Rückstand wurde dann durch SPE (Kiesel säure, 5 g Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (29 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 486,1 [M+H]⁺, R_t 4,33 min.

Zwischenprodukt 45

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol

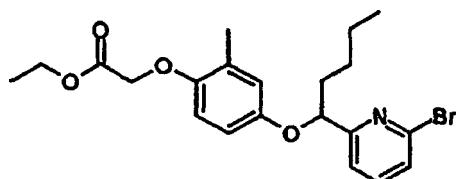


[0126] Zu einer Lösung aus nBuLi (26,40 ml einer 1,6M Lösung in Hexan, 42,24 mmol) in THF (25 ml) wurde bei -78°C (Trockeneis/Acetonbad) eine Lösung aus 2,6-Dibrompyridin (10,00 g, 42,21 mmol) in THF (60 ml) über einen Zeitraum von 45 Minuten unter Stickstoff zugetropft. Die resultierende dunkelgrün gefärbte Lösung wurde für 15 Minuten bei -78°C gerührt und dann wurde Valeraldehyd (6,70 ml, 63,01 mmol) über 1 Minute zugetropft. Die resultierende dunkellila gefärbte Lösung wurde für 15 Minuten bei -78°C gerührt und wurde dann in einem Teil mit einem Gemisch aus Methanol (42 ml) und AcOH (2,70 ml, 47,16 mmol) behandelt. Die resultierende blaßgelb gefärbte Lösung wurde dann langsam über einen Zeitraum von 1 Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde dann mit gesättigtem wässrigen NH₄Cl (200 ml) verdünnt und das Produkt mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann mit Salzlösung (250 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und zu einem orangefarbenen Öl (10,31 g, 100%) reduziert. Aufreinigung von 7,14 g dieses Materials durch Biotage™-Chromatographie (Kiesel säure), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 1:1), brachte die Titelverbindung als ein klares, blaßgelb gefärbtes Öl (4,48 g) hervor.

LC/MS: m/z 246,0 [M+H]⁺, R_t 3,03 min.

Zwischenprodukt 46

Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat

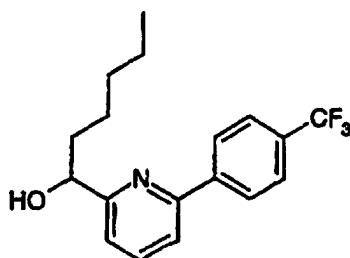


[0127] Zu einer gerührten Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (2,00 g, 8,19 mmol) und Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (1,89 g, 8,99 mmol) in trockenem THF (160 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff ADDP (4,13 g, 16,37 mmol) portionsweise über einen Zeitraum von 5 Minuten zugetropft, gefolgt vom Zutropfen von nBu₃P (1,07 ml, 4,30 mmol) über 1–2 min. Das Gemisch wurde unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur über 21 Stunden gerührt und dann unter Vakuum aufkonzentriert, mit EtOAc (300 ml) verdünnt und mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde dann mit EtOAc (300 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (350 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und reduziert, um einen orangefarbenen, festen Rückstand zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 1:0 bis 1:1), brachte die Titelverbindung (2,31 g) hervor.

LC/MS: m/z 438,0 [M+H]⁺, R_t 3,99 min.

Zwischenprodukt 47

1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-hexanol

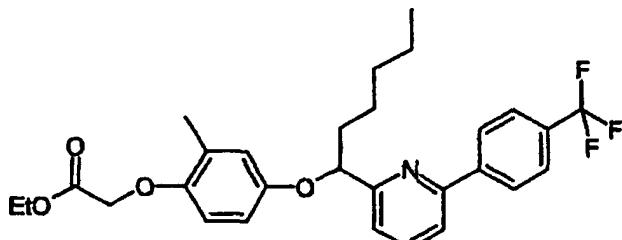


[0128] Eine Lösung aus 6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridincarbaldehyd (300 mg, 1,19 mmol) in trockenem Toluol (12 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C (Eis/Wasserbad) abgekühlt und mit n-Pentylmagnesiumbromid (0,66 ml einer 2M Lösung in Et₂O, 1,31 mmol) behandelt und das resultierende Gemisch wurde für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde dann durch vorsichtige Zugabe von wäßrigem HCl (2M, 2 ml) abgeschreckt und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc (2 × 50 ml) und wäßrigem HCl (2M, 50 ml) aufgeteilt. Die organische Lösung wurde mit Wasser (60 ml) und dann mit Salzlösung (60 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 19:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (131 mg) hervor.

LC/MS: m/z 324,1 [M+H]⁺, R_t 3,88 min.

Zwischenprodukt 48

Ethyl({2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}hexyl)oxy]phenyl}oxy)acetat



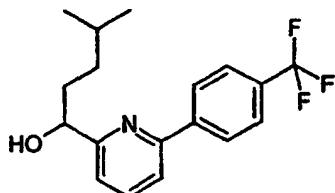
[0129] Eine Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-hexanol (131 mg, 0,41 mmol) in trocke-

nem THF (15 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt und mit Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (85 mg, 0,41 mmol), ADDM (210 mg, 0,82 mmol) und nBu₃P (204 µl, 0,82 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann langsam über 22 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc (2 × 30 ml) und Wasser (30 ml) aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht getrocknet (Na₂SO₄) und reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (49:1 bis 24:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (80 mg) hervor.

LC/MS: m/z 516,1 [M+H]⁺, R_t 4,37 min.

Zwischenprodukt 49

4-Methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol

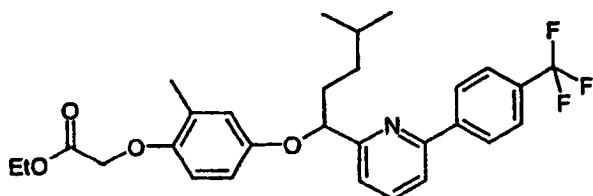


[0130] Eine Lösung aus 6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridincarbaldehyd (350 mg, 1,39 mmol) in Et₂O (14 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Zu dieser wurde langsam frisch hergestelltes Grignard-Reagens (1,26 ml, 1,53 mmol), hergestellt aus Magnesiumspäne (500 mg, 0,02 mmol) und 1-Brom-3-methylbutyrat (2,34 ml, 0,02 mol) in trockenem Et₂O (16,5 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff bei 0°C gerührt. Nach 1,5 Stunden wurde mehr Grignard-Reagens (0,3 ml, 0,36 mmol) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für weitere 1,5 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch vorsichtige Zugabe von wäßrigem HCl (2M, 3 ml) abgeschreckt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc (30 ml) und Wasser (20 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige mit EtOAc (30 ml) reextrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum reduziert. Aufreinigen durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 1:1), gefolgt von EtOAc, dann MeOH, brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (179 mg) hervor.

LC/MS: m/z 324,1 [M+H]⁺, R_t 3,8 min.

Zwischenprodukt 50

Ethyl({2-methyl-4-[(4-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)acetat

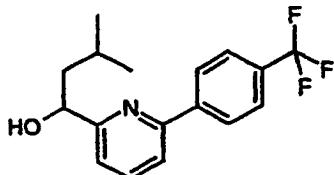


[0131] Hergestellt aus 4-Methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (80 mg, 0,25 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 48 verwendet wurde, um nach Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 1:1), die Titelverbindung als ein farbloses Öl (13,2 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 516,2 [M+H]⁺, R_t 4,42 min.

Zwischenprodukt 51

3-Methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-butanol

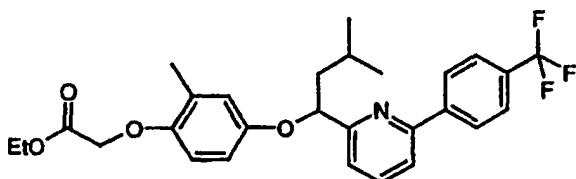


[0132] Hergestellt aus 6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridincarbaldehyd (500 mg, 1,99 mmol) in Et₂O (20 ml) und Isobutylmagnesiumbromid (1,1 ml einer 2M Lösung in Et₂O, 2,2 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 47 verwendet wurde, um nach Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 4:1), die Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff (215 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 310,1 [M+H]⁺, R_t 3,74 min.

Zwischenprodukt 52

Ethyl({2-methyl-4-[{3-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}butyl}oxy]phenyl}oxy)acetat

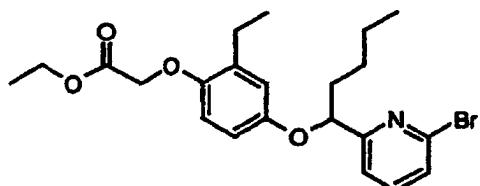


[0133] Eine Lösung aus 3-Methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-butanol (180 mg, 0,58 mmol) in trockenem THF (12 ml) wurde unter Stickstoff mit Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (122 mg, 0,58 mmol) behandelt und auf 0°C abgekühlt. Diese wurde portionsweise mit ADDP (0,3 g, 1,2 mmol) behandelt, dann tröpfchenweise mit nBu₃P (0,29 ml, 1,2 mmol). Die resultierende blaßgelbe Suspension wurde langsam über 16 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc (60 ml) und Wasser (60 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wässrige wurde mit EtOAc (60 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht getrocknet (Na₂SO₄) und reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche) mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 49:1) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (137 mg).

LC/MS: m/z 502,1 [M+H]⁺, R_t 4,31 min.

Zwischenprodukt 53

Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy}-2-ethylphenyl)oxy]acetat

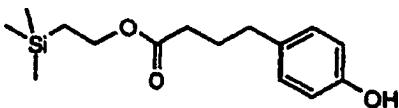


[0134] Zu einer gerührten Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (250 mg, 1,02 mmol) und Ethyl(4-hydroxy-2-ethylphenoxy)acetat (230 mg, 1,02 mmol) in trockenem THF (21 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff ADDP (517 mg, 2,04 mmol) gefolgt von nBu₃P (510 µl, 2,04 mmol) zugetropft. Das Gemisch wurde über 18 Stunden unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt und dann unter Vakuum aufkonzentriert, mit EtOAc (150 ml) verdünnt und mit Wasser (3 × 75 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 5:1), brachte die Titelverbindung (307 mg) hervor.

LC/MS: m/z 452,0 [M+H]⁺, R_t 4,03 min.

Zwischenprodukt 54

2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-(4-hydroxyphenyl)butanoat

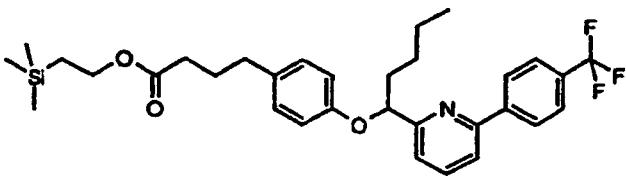


[0135] Zu einer gerührten Lösung aus 2-(Trimethylsilyl)ethanol (0,56 ml, 3,91 mmol) in THF (1 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 4-DMAP (113 mg, 0,92 mmol) gefolgt von EDC (177 mg, 0,92 mmol) zugegeben. Nach ca. 1 Minute wurde Et₃N (170 µl, 1,22 mmol) gefolgt von 4-(4-Hydroxyphenyl)butansäure (150 mg, 0,83 mmol) in THF (4 ml) zugetropft und das Gemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann zwischen Et₂O (25 ml) und wäßriger HCl (2M, 30 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Et₂O (20 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert, um ein "kalkweißes", milchiges Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 25:1 bis 1:2), brachte die Titelverbindung (55 mg) hervor.

LC/MS: m/z 298,2 [M+NH₄]⁺, R_t 3,63 min.

Zwischenprodukt 55

2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-{4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}butanoat

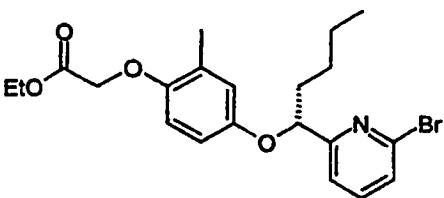


[0136] Zu einer gerührten Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (62 mg, 0,20 mmol) und 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-(4-hydroxyphenyl)butanoat (55 mg, 0,20 mmol) in trockenem THF (4 ml) wurde bei 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff ADDP (102 mg, 0,40 mmol) gefolgt von nBu₃P (100 µl, 0,40 mmol) zugegeben und das Gemisch über 64,5 Stunden langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum aufkonzentriert und der feste Rückstand zwischen DCM (5 ml) und Wasser (5 ml) unter Verwendung einer hydrophoben Fritte aufgeteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit DCM (5 ml) reextrahiert und die vereinigte organische reduziert. Aufreinigen durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 7,5:1), brachte die Titelverbindung (42 mg) hervor.

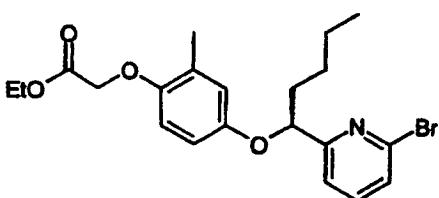
LC/MS: m/z 572,2 [M+H]⁺, R_t 4,75 min.

Zwischenprodukt 56 und Zwischenprodukt 57

Ethyl[(4-[(1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]acetat und
Ethyl[(4-[(1S)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]acetat



Zwischenprodukt 56



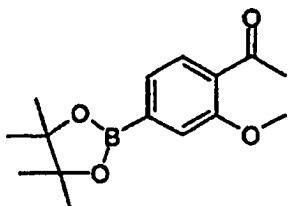
Zwischenprodukt 57

[0137] Auftrennung von Ethyl[(4-[(1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]acetat (Zwischenprodukt 46; 2,31 g, 5,29 mmol) durch préparative chirale HPLC (1" × 25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 2% IPA in Heptan, f = 15 ml/min, brachte Ethyl[(4-[(1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]acetat als ein blaßgelbes Öl (962 mg), R_t 10,0 min, hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 5,3 min (96,3%ee), und

Ethyl-[(4-{{[1S]-1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat als ein blaßgelbes Öl (901 mg), R_t 14,5 min. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 6,0 min (96,2%ee).

Zwischenprodukt 58

1-[2-(Methyloxy)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethanon

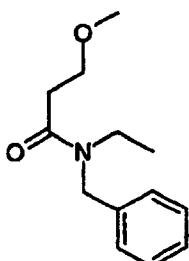


[0138] Zu einer Lösung aus 1-[4-Brom-2-(methyloxy)phenyl]ethanon (205 mg, 0,89 mmol, 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-Bi-1,3,2-dioxaborolan (250 mg, 0,98 mmol), Kaliumacetat (263 mg, 2,68 mmol) in DMF (5,3 ml) wurde PdCl₂ (dppf) (73 mg, 0,09 mmol) hinzugegeben und das resultierende Gemisch über Nacht bei 85°C unter Stickstoff erhitzt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand durch SPE (Si) aufgereinigt, die eine obere Schicht aus Celite besaß, mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 1:2) eluiert, brachte die Titelverbindung als einen Feststoff (146 mg) hervor.

LC/MS: m/z 277,1 [M+H]⁺, R_t 3,28 min.

Zwischenprodukt 59

N-Ethyl-3-(methyloxy)-N-(phenylmethyl)propanamid

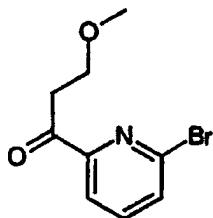


[0139] Eine Suspension aus 1,1'-Carbonyldiimidazol (23,20 g, 0,14 mol) in trockenem DCM (240 ml) wurde zu einer Lösung aus 3-Methoxypropionsäure (10,00 ml, 0,11 mol) in DCM (100 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 15 Minuten portionsweise zugegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff eine Stunde gerührt und dann mit einer Lösung aus N-Ethylbenzylamin (32,70 ml, 0,22 mol) in trockenem DCM (140 ml) tropfenweise über 50 min behandelt. Die resultierende blaßbraune Lösung wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und dann unter Vakuum reduziert. Der orange Feststoff wurde zwischen EtOAc (500 ml) und gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ (500 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die organische Schicht mit wäßrigem HCl (2M, 500 ml) und Salzlösung (350 ml) gewaschen. Jede der wäßrigen Wäschen wurde dann mit EtOAc (250 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter Vakuum reduziert, um ein gelbes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage (Kiesel säure, 5 × 90 g-Kartuschen), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (95:5, dann 3:3) brachte die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (20:39 g) hervor.

LC/MS: m/z 222,2 [M+H]⁺, R_t 5,54 min.

Zwischenprodukt 60

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)-1-propanon

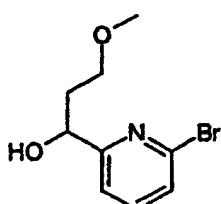


[0140] Zu einer Lösung aus n-Butyllithium (1,6M in Hexan, 4,06 ml, 6,50 mmol) in wasserfreiem THF (4,0 ml) wurde unter Stickstoff bei -78°C eine Lösung aus 2,6-Dibrompyridin (1,54 g, 6,50 mmol) in wasserfreiem THF (9,5 ml) über einen Zeitraum von 45 min zugetropft. Die resultierende dunkelgrüne Lösung wurde für 15 min bei -78°C gerührt und dann mit N-Ethyl-3-(methyloxy)-N-(phenylmethyl)propanamid (2,16 g, 9,76 mmol) behandelt, mit wasserfreiem THF (3,0 ml) gewaschen. Die resultierende grüne Lösung wurde für 15 min bei -78°C gerührt und wurde dann mit einer Lösung aus AcOH (0,40 ml) in MeOH (6,60 ml) behandelt, um eine blaßbraune Lösung zu ergeben. Dieses Gemisch wurde aus dem Kältebad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt, dann für 2 h gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigtem wäßrigen NH_4Cl (40 ml) behandelt und die Produkte mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann mit Salzlösung (60 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum reduziert, um ein orangefarbenes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch Biotage (Kieselsäure, 90 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (10:1), brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (547 mg) hervor.

LC/MS: m/z 244,1/246,1 [M+H]⁺, R_t 2,65 min.

Zwischenprodukt 61

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)-1-propanol

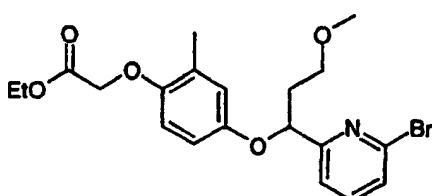


[0141] Eine Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)-1-propanon (547 mg, 2,24 mmol) in wasserfreiem MeOH (15 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C portionsweise mit Natriumborhydrid (127 mg, 3,36 mmol) über einen Zeitraum von 10 min behandelt. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff gerührt und graduell über 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit wäßrigem HCl (0,5M, 20 ml) verdünnt und das resultierende Gemisch mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und unter Vakuum reduziert, um die Titelverbindung als einen cremefarbenen Gummi (551 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 246,0/248,0 [M+H]⁺, R_t 2,22 min.

Zwischenprodukt 62

Ethyl[(4-[(1-(6-bromo-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl]oxy)-2-methylphenoxy]acetat



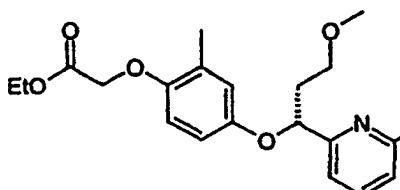
[0142] Eine Lösung aus Diisopropylazodicarboxylat (1,44 ml, 7,31 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde unter Stickstoff über einen Zeitraum von 1,5 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe) zu einer Lösung aus Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (1,10 g, 5,21 mmol), 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)-1-propa-

nol (1,29 g, 5,24 mmol) und Triphenylphosphin (1,92 g, 7,32 mmol) in trockenem THF (50 ml) bei 0°C zuge-tropft. Das resultierende Gemisch wurde unter Stickstoff gerührt und graduell über 19 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch Biotage (Kiesel-säure, 90 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (85:15), aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein blaß-gelbes Öl (1,32 g) hervorzubringen.

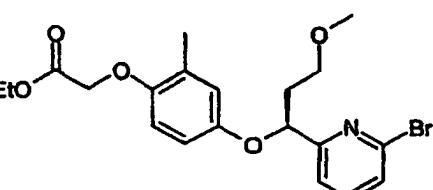
LC/MS: m/z 438,1/440,1 [M+H]⁺, R_t 3,47 min.

Zwischenprodukt 63 und Zwischenprodukt 64

Ethyl[(4-{{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat und
Ethyl[(4-{{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat



zwischenprodukt 63

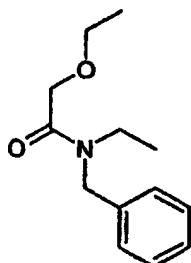


zwischenprodukt 64

[0143] Auftrennung von Ethyl[(4-{{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (1,32 g, 3,01 mmol) durch präparative chirale HPLC (2" × 20 cm Chiraldapak AD), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, f = 40 ml/min, brachte Ethyl[(4-{{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat als ein farbloses Öl (556 mg, R_t 10,0 min, hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiraldapak AD), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml, Wellenlänge 215 nm, R_t 9,9 min (98,2%ee) und Ethyl[(4-{{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat als ein farbloses Öl (566 mg), R_t 12,5 min. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiraldapak AD), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 11,7 min (94,9%ee).

Zwischenprodukt 65

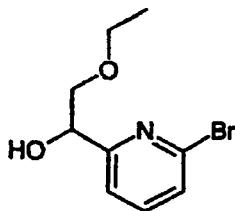
N-Ethyl-2-(ethyloxy)-N-(phenylmethyl)acetamid



[0144] Eine Suspension aus 1,1'-Carbonylimidazol (4,68 g, 28,86 mmol) in trockenem DCM (15 ml) wurde über einen Zeitpunkt von 15 min zu einer Lösung aus Ethoxyessigsäure (2,09 ml, 22,12 mmol) in DCM (30 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff für 1 h gerührt und dann mit einer Lösung aus N-Ethylbenzylamin (6,60 ml, 44,37 mol) in trockenem Dichlormethan (30 ml) über einen Zeitraum von 15 min tröpfchenweise behandelt. Die resultierende Lösung wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 18 h gerührt und dann mit wäßrigem HCl (2M, 2 × 75 ml) aufgeteilt und die vereinigte organische Schicht getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter Vakuum reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kiesel-säure, 2 × 50 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 15:1 bis 1:1), brachte die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (4,36 g) hervor.
LC/MS: m/z 222,2 [M+H]⁺, R_t 2,59 min.

Zwischenprodukt 66

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol

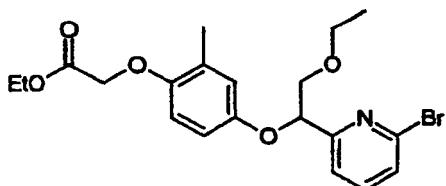


[0145] Zu einer Lösung aus n-Butyllithium (1,6M in Hexan, 4,19 ml, 6,70 mmol) in wasserfreiem THF (4,0 ml) wurde unter Stickstoff bei -78°C eine Lösung aus 2,6-Dibrompyridin (1,59 g, 6,71 mmol) in wasserfreiem THF (9,5 ml) über eine Stunde zugetropft. Die resultierende dunkelgrüne Lösung wurde für 15 min bei -78°C gerührt und dann mit N-Ethyl-2-(ethyloxy)-N-(phenylmethyl)acetamid (1,93 g, 8,70 mmol) behandelt, mit wasserfreiem THF (1,0 ml) gewaschen. Die resultierende grüne Lösung wurde 15 min bei -78°C gerührt, und wurde dann mit einer Lösung von AcOH (0,42 ml) in MeOH (7,00 ml) behandelt, um eine orangefarbene Lösung zu ergeben, die dann mit NaBH₄ (0,38 g, 10,04 mmol) behandelt wurde. Dieses Gemisch wurde aus dem Kältebad entfernt und für 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde dann mit gesättigtem wässrigen NH₄Cl (50 ml) behandelt und die Produkte mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum reduziert, um ein gelbes Öl zu ergeben, Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 1:1), brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (612 mg) hervor.

LC/MS: m/z 246,0/248,0 [M+H]⁺, R_t 2,30 min.

Zwischenprodukt 67

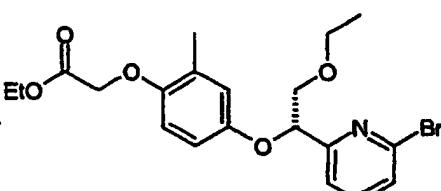
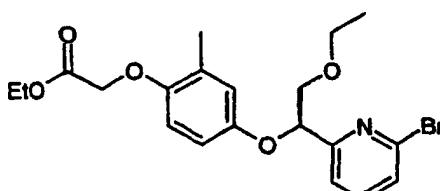
Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat



[0146] Eine Lösung aus Diisopropylazodicarboxylat (0,96 ml, 4,89 mmol) in trockenem THF (35 ml) wurde über 2 h (unter Verwendung einer Spritzenpumpe) unter Stickstoff zu einer Lösung aus Ethyl(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (735 mg, 3,50 mmol), 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol (860 mg, 3,49 mmol) und Triphenylphosphin (1,28 g, 4,88 mmol) in trockenem THF (35 ml) bei 0°C zugetropft. Das resultierende Gemisch wurde unter Stickstoff gerührt und graduell über 21 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand durch SPE (Kieselsäure, 2 × 50 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl (966 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 438,1/440,0 [M+H]⁺, R_t 3,67 min.

Zwischenprodukt 68 und Zwischenprodukt 69

Ethyl[(4-{[(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat und
Ethyl[(4-{[(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat

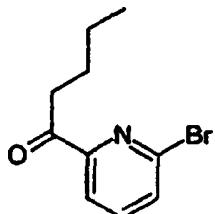
Zwischenprodukt 68

Zwischenprodukt 69

[0147] Auftrennung von Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (966 mg, 2,20 mmol) durch préparative chirale HPLC (2" × 20 cm Chiralcel OD), eluiert mit 5% IPA in Heptan, $f = 50$ ml/min, brachte Ethyl[(4-[(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]acetat als ein farbloses Öl (284 mg), R_t 14,0 min, hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel ODH), eluiert mit 5% IPA in Heptan, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 12,1 min (94,7%ee) und Ethyl[(4-[(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl)oxy]acetat als ein farbloses Öl (273 mg), R_t 16,0 min. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel ODH), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 14,0 min (99,3%ee).

Zwischenprodukt 2

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pantanone (Verfahren B)

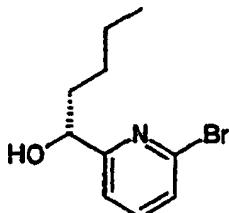


[0148] Zu einer gerührten Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (1,01 g, 4,15 mmol) in Chloroform (27 ml) wurde Manganoxid (14,24 g, 0,16 mmol) portionsweise über 4 h zugegeben. Das Gemisch wurde für zusätzliche 3,5 h gerührt und wurde dann durch Celite filtriert, das direkt oberhalb einer SPE (Kiesel säure, 20 g-Kartusche) plaziert war, eluiert mit Chloroform. Das Filtrat wurde unter Vakuum reduziert und dann ferner durch SPE (Kiesel säure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 5:1), aufgereinigt, was die Titelverbindung als ein Öl (625 mg) hervorbrachte.

LC/MS: m/z 242,1/2,44,1 [M+H]⁺, R_t 3,50 min.

Zwischenprodukt 70

(1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol



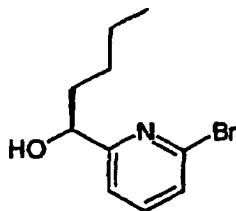
[0149] Zu einer gerührten Lösung aus (S)-(-)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol(α,α -diphenyl-L-prolino) (840 mg, 3,32 mmol) in THF (3 ml) wurde Trimethylborat (0,45 ml, 3,97 mmol) bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff zugetropft. Nach Rühren für 1 h bei dieser Temperatur wurde Borandidimethylsulfid (2M in THF, 2,5 ml, 5,00 mmol) über 3–4 Minuten zugetropft. Nachdem das Sprudeln aufgehört hatte, wurde 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pantanone (797 mg, 3,29 mmol) in THF (3,6 ml) über einen Zeitraum von 1 h unter Verwendung einer Spritzenpumpe zugegeben. Das Gemisch wurde für zusätzliche 5 Minuten gerührt und die Reaktion mit wäßrigem HCl (2N, 5 ml) abgeschreckt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (20 ml) und Wasser (30 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige wurde dann mit EtOAc (30 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und dann unter Vakuum reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kiesel säure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 3:1), brachte die Titelverbindung als ein Öl (712 mg) hervor.

LC/MS: m/z 244,1/246,1 [M+H]⁺, R_t 3,01 min.

[0150] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 11,7 min (97%ee).

Zwischenprodukt 71

(1S)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol



[0151] Zu einer behutsam geschüttelten Lösung aus 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (1,00 g, 4,10 mmol) in trockenem Cyclohexan (100 ml) wurde Lipase PS-C "Amano" (Pseudomonas cepacia) (9,97 g) gefolgt von Vinylacetat (1,5 ml, 16,27 mmol) zugegeben. Das Schütteln wurde für 7,5 h unter kontinuierlicher Überwachung durch chirale HPLC fortgeführt. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat unter Vakuum reduziert, um ein Öl zu ergeben, das durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 2:1), aufgereinigt wurde, um (1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)pentylacetat als ein Öl (737 mg, 63%) hervorzu bringen.

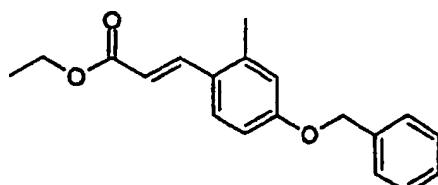
LC/MS: m/z 286,1/288,1 [M+H]⁺, R_t 3,38 min.

[0152] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, (S)-R_t 5,1 min und (R)-R_t 5,4 min (43%ee) und die Titelverbindung als ein Öl (349 mg). LC/MS: m/z 244,1/246,1 [M+H]⁺, R_t 3,01 min.

[0153] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 12,7 min (95%ee).

Zwischenprodukt 72

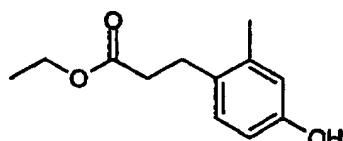
Ethyl-(2E)-3-{2-methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat



[0154] Zu einer gerührten Lösung aus Triethylphosphonoacetat (1,40 ml, 7,06 mmol) in THF (40 ml) wurde NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 399 mg, 9,98 mmol) über 2–3 min portionsweise hinzugegeben. Nach dem Einstellen des Sprudelns wurde 2-Methyl-4-benzylxybenzaldehyd (1,50 g, 6,62 mmol) hinzugegeben, mit THF (4 ml) gewaschen und der Rückstand bis zum Rückfluß erhitzt. Nach 4 h bei dieser Temperatur wurde das Gemisch langsam über Nacht auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Gesättigtes wäßriges NH₄Cl (45 ml) wurde dann vorsichtig hinzugegeben und das organische Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das resultierende wäßrige Gemisch wurde dann mit DCM (2 × 40 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (60 ml) gewaschen und dann unter Vakuum aufkonzentriert, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 50 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 0:1), dann EtOAc:MeOH (Gradient 95:5 bis 90:10), brachte die Titelverbindung als ein Öl (1,22 g) hervor. LC/MS: m/z 297,2 [M+H]⁺, R_t 3,80 min.

Zwischenprodukt 73

Ethyl-3-(4-hydroxy-2-methylphenyl)propanoat

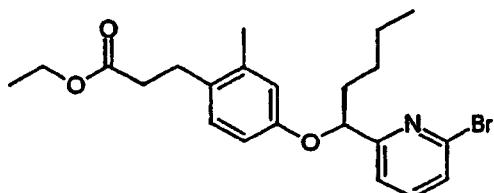


[0155] Zu einem Kolben, enthaltend 10% Pd/C-Katalysator, wurde unter Stickstoff Ethyl-(2E)-3-{2-methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (1,22 g, 4,12 mmol) in EtOH (15 ml) zugegeben, mit mehr EtOH (2×40 ml) gewaschen. Das Reaktionsgefäß wurde unter eine Wasserstoffatmosphäre plaziert und rasch für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann durch ein Kissen aus Celite filtriert, mit EtOH gewaschen und das Filtrat unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 10:1 bis 2:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung (548 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 436,2 [M+H]⁺, R_t 4,07 min.

Zwischenprodukt 74

Ethyl-3-(4-{{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)propanoat



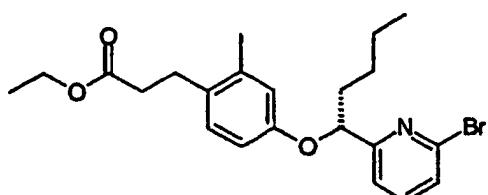
[0156] Zu einer gerührten Lösung aus (1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (261 mg, 1,07 mmol) und Ethyl-3-(4-hydroxy-2-methylphenyl)propanoat (329 mg, 1,58 mmol) in THF (13 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff ADDP (531 mg, 2,10 mmol) gefolgt von Tri-N-butylphosphin (0,525 ml, 2,10 mmol) zugetropft. Das resultierende Gemisch wurde dann über 15 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Vakuum aufkonzentriert und der feste Rückstand direkt durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche) mit einem Kissen aus Celite darauf, eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 20:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (350 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 434,1/436,1 [M+H]⁺, R_t 4,07 min.

[0157] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OD-H), eluiert mit 2% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 5,7 min (96%ee).

Zwischenprodukt 75

Ethyl-3-(4-{{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)propanoat



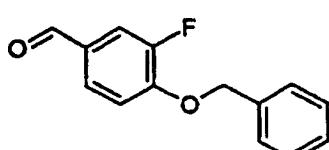
[0158] Hergestellt gemäß dem für Zwischenprodukt 74 beschriebenen Verfahren, mit der Ausnahme, daß von (1S)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-1-pentanol (237 mg, 0,97 mmol) ausgegangen wurde, um die Titelverbindung als ein Öl (237 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 434,1/436,1 [M+H]⁺, R_t 4,07 min.

[0159] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OD-H), eluiert mit 2% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 6,7 min (96%ee).

Zwischenprodukt 76

3-Fluor-4-[(phenylmethyl)oxy]benzaldehyd

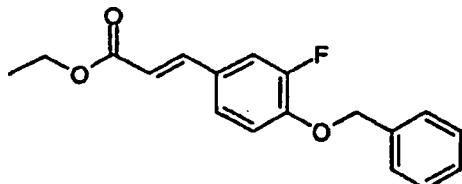


[0160] Zu einer gerührten Lösung aus 3-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd (508 mg, 3,63 mmol) und CsCO_3 (1,25 g, 3,84 mmol) in trockenem MeCN (5,6 ml) wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur Benzylchlorid (0,45 ml, 3,91 mmol) hinzugegeben und das Gemisch für 27 h bei 40°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit zusätzlichem wäßrigen NaOH (2N, 30 ml) abgeschrückt und das Produkt mit EtOAc (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann mit Salzlösung (80 ml) gewaschen und unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann durch SPE (Kiesel säure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 0:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (623 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 231,1 [M+H]⁺, R_t 3,26 min.

Zwischenprodukt 77

Ethyl-(2E)-3-{3-fluor-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

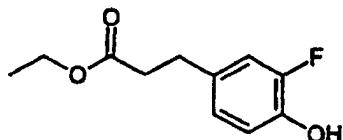


[0161] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Zwischenprodukt 72 verwendet wurde, ausgehend von 3-Fluor-4-[(phenylmethyl)oxy]benzaldehyd (620 mg, 2,69 mmol) mit der Ausnahme, daß 1,5 äq. von Triethylphosphonoacetat verwendet und für 18 h erhitzt wurde. Das Produkt wurde isoliert und wie für Zwischenprodukt 72 beschrieben aufgereinigt, jedoch enthielt es etwas des Aldehyd-Ausgangsmaterials. Darauf wurde das Rohmaterial den Reaktionsbedingungen, die zuvor beschrieben wurden, erneut unterzogen und wurde isoliert und aufgereinigt, um die Titelverbindung (605 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 301,2 [M+H]⁺, R_t 3,66 min.

Zwischenprodukt 78

Ethyl-3-(3-fluor-4-hydroxyphenyl)propanoat

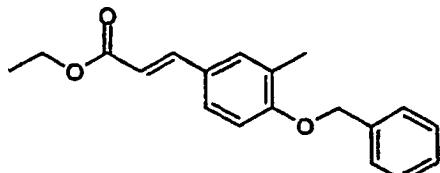


[0162] Ein Gemisch aus Ethyl-(2E)-3-{3-fluor-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (205 mg, 0,68 mmol) und 10% Pd/C-Katalysator (40 mg) in EtOH (4 ml) wurde für 16,5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann durch Celite filtriert, das direkt auf eine SPE (Kiesel säure, 5 g-Kartusche) plaziert war, eluiert mit EtOH. Das Filtrat wurde unter Vakuum reduziert und der Rückstand ferner durch SPE (Kiesel säure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 25:1 zu 3:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung (140 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 213,1 [M+H]⁺, R_t 2,80 min.

Zwischenprodukt 79

Ethyl-(2E)-3-{3-methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

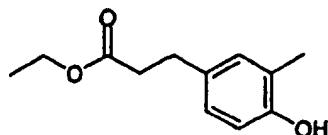


[0163] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Zwischenprodukt 77 verwendet wurde, ausgehend von 3-Methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]benzaldehyd (1,00 g, 4,44 mmol), mit der Ausnahme, daß die Reaktion den Reaktionsbedingungen vor der endgültigen Aufreinigung erneut zweimal unterzogen wurde. Die

Titelverbindung wurde als ein cremefarbener Feststoff (1,10 g) isoliert.
LC/MS: m/z 297,2 [M+H]⁺, R_t 3,86 min.

Zwischenprodukt 80

Ethyl-3-(4-hydroxy-3-methylphenyl)propanoat

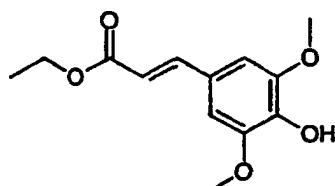


[0164] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 78 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-{3-methyl-4-[{(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (202 mg, 0,68 mmol), um die Titelverbindung (136 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 209,1 [M+H]⁺, R_t 2,91 min.

Zwischenprodukt 81

Ethyl-(2E)-3-[4-hydroxy-3,5-bis(methyloxy)phenyl]-2-propenoat

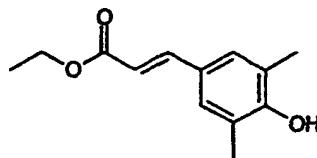


[0165] Zu einer gerührten Lösung aus Triethylphosphonoacetat (0,60 ml, 3,02 mmol) in THF (5 ml) wurde NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 360 mg, 9,00 mmol) für 2 bis 3 Minuten portionsweise hinzugegeben. Nach Einstellen des Sprudelns wurde 4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyd (547 mg, 3,00 mmol) portionsweise hinzugegeben, mit THF (3 ml) gewaschen. Mehr THF (2 × 2 ml) wurde zu der dicken Aufschlämmung hinzugegeben und das resultierende Gemisch wurde dann für 21 Stunden refluxiert. Die Mischung wurde dann langsam auf Umgebungstemperatur abgekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von gesättigtem wässrigen NH₄Cl (20 ml) abgeschreckt. Das organische Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt und das resultierende wässrige Gemisch wurde dann mit DCM (10 ml, 50 ml und dann 2 ml) extrahiert unter Verwendung einer hydrophoben Fritte. Das Filtrat wurde dann mit Polymer-unterstütztem TsNHNH₂-Harz (Beladung 3,22 mmol/g, 1,62 g, 5,23 mmol (3 äq. bezogen auf nicht umgesetzten Aldehyd)) behandelt und das Gemisch für 16 Stunden gerührt, um jedes unreagierte Aldehyd zu entfernen. Das Harz wurde dann durch Filtration entfernt, mit DCM (5 ml, 10 ml und dann 5 ml) gewaschen, und das Filtrat unter Vakuum reduziert, um die Titelverbindung (221 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 253,2 [M+H]⁺, R_t 2,76 min.

Zwischenprodukt 82

Ethyl-(2E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-propenoat

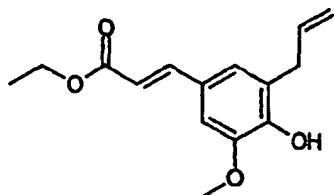


[0166] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Zwischenprodukt 81, ausgehend von 3,5-Dimethyl-4-hydroxybenzaldehyd (450 mg, 3,00 mmol), um die Titelverbindung (347 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 221,2 [M+H]⁺, R_t 3,22 min.

Zwischenprodukt 83

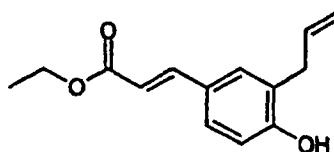
Ethyl-(2E)-3-[4-hydroxy-3-(methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)phenyl]-2-propenoat



[0167] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Zwischenprodukt 81, ausgehend von 4-Hydroxy-3-(methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)benzaldehyd (577 mg, 3,00 mmol), um die Titelverbindung (436 mg, 55%) zu ergeben.
LC/MS: m/z 263,2 [M+H]⁺, R_t 3,31 min.

Zwischenprodukt 84

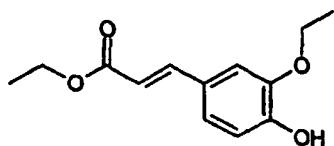
Ethyl-(2E)-3-[4-hydroxy-3-(2-propen-1-yl)phenyl]-2-propenoat



[0168] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Zwischenprodukt 81, ausgehend von 4-Hydroxy-3-(2-propen-1-yl)benzaldehyd (324 mg, 2,00 mmol), um die Titelverbindung (159 mg) zu ergeben.
LC/MS: m/z 233,2 [M+H]⁺, R_t 3,33 min.

Zwischenprodukt 85

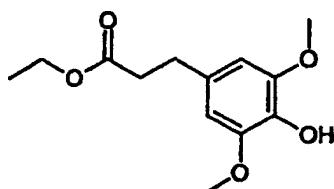
Ethyl-(2E)-3-[3-(ethyloxy)-4-hydroxyphenyl]-2-propenoat



[0169] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Zwischenprodukt 81, ausgehend von 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (500 mg, 3,00 mmol), um die Titelverbindung (557 mg) zu ergeben.
LC/MS: m/z 237,2 [M+H]⁺, R_t 3,03 min.

Zwischenprodukt 86

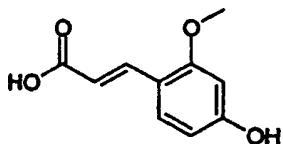
Ethyl-3-[4-hydroxy-3,5-bis(methyloxy)phenyl]propanoat



[0170] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 78 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-{3-methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (130 mg, 0,52 mmol), um die Titelverbindung (80 mg) zu ergeben.
LC/MS: m/z 255,1 [M+H]⁺, R_t 2,58 min.

Zwischenprodukt 87

(2E)-3-[4-Hydroxy-2-(methyloxy)phenyl]-2-propensäure

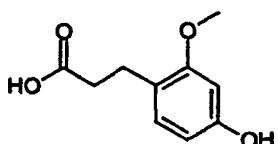


[0171] Zu einer gerührten Lösung aus 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (1,02 g, 6,70 mmol) und Malonsäure (728 mg, 7,00 mmol) in Pyridin (9,2 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff Piperidin (0,20 ml, 2,02 mmol) zugetropft. Das Gemisch wurde dann für 20 min auf 80°C erhitzt und dann für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (50 ml) abgeschreckt, auf pH 1 mit konzentriertem HCl angesäuert und dann mit EtOAc (50 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit EtOAc (50 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung gewaschen und dann unter Vakuum aufkonzentriert, um einen hellen gelben Feststoff zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 25:1 bis 0:1), brachte die Titelverbindung (674 mg) hervor.

LC/MS: m/z 195,1 [M+H]⁺, R_t 2,48 min.

Zwischenprodukt 88

3-[4-Hydroxy-2-(methyloxy)phenyl]propansäure

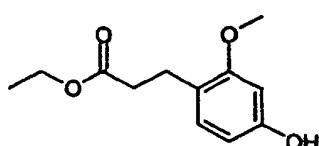


[0172] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung für Zwischenprodukt 78 verwendet wurde, ausgehend von (2E)-3-[4-Hydroxy-2-(methyloxy)phenyl]-2-propensäure (335 mg, 1,73 mmol), um die Titelverbindung (225 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 197,2 [M+H]⁺, R_t 2,25 min.

Zwischenprodukt 89

Ethyl-3-[4-hydroxy-2-(methyloxy)phenyl]propanoat

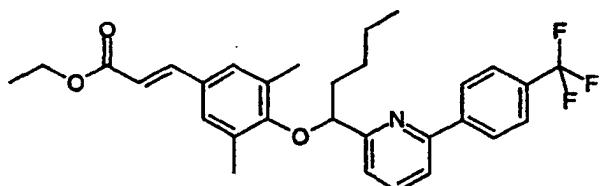


[0173] Zu einer gerührten Lösung aus 3-(4-Hydroxy-2-(methyloxy)phenyl)propansäure (229 mg, 1,17 mmol) in EtOH (14 ml) wurde konzentriertes H₂SO₄ (0,031 ml, 0,58 mmol) hinzugegeben und die Reaktion für eine Stunde unter Stickstoff refluxiert. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in Eis (ca. 10 ml) gegossen und gesättigtes wäßriges Na₂CO₃ (60 ml) hinzugegeben. Das Gemisch wurde dann mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (70 ml) gewaschen und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 10:1 bis 2:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (217 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 225,2 [M+H]⁺, R_t 2,83 min.

Zwischenprodukt 90

Ethyl-(2E)-3-{3,5-dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

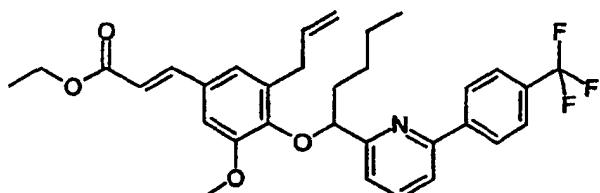


[0174] Zu einer gerührten Lösung aus 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (62 mg, 0,20 mmol) und Ethyl-(2E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-propenoat (79 mg, 0,36 mmol) in THF (4 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff ADDP (101 mg, 0,40 mmol) gefolgt von Tri-N-butylphosphin (0,100 ml, 0,40 mmol) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde dann über Nacht langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 66 h wurde das Lösungsmittel unter Vakuum (Genevac) entfernt und der resultierende Feststoff zwischen DCM (5 ml) und Wasser (5 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige mit DCM (5 ml) reextrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann unter Vakuum reduziert und durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 1:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (35 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 512,2 [M+H]⁺, R_t 4,53 min.

Zwischenprodukt 91

Ethyl-(2E)-3-{3-(methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

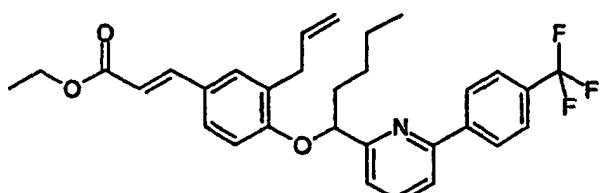


[0175] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 90 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-[4-hydroxy-3-(methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)phenyl]-2-propenoat (94 mg, 0,36 mmol), um die Titelverbindung (102 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 554,2 [M+H]⁺, R_t 4,51 min.

Zwischenprodukt 92

Ethyl-(2E)-3-{3-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

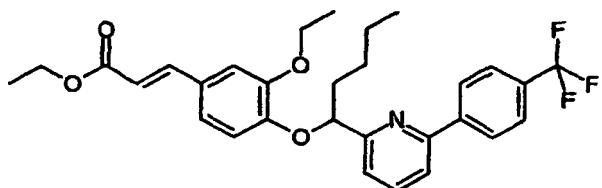


[0176] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 90 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-[4-hydroxy-3-(2-propen-1-yl)phenyl]-2-propenoat (116 mg, 0,50 mmol), um die Titelverbindung (103 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 524,2 [M+H]⁺, R_t 4,60 min.

Zwischenprodukt 93

Ethyl-(2E)-3-{3-(ethyloxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

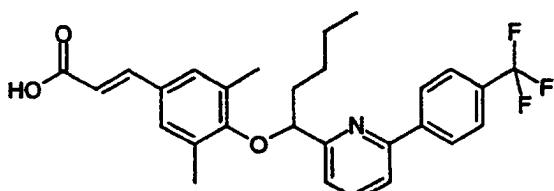


[0177] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 90 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-[3-(ethyloxy)-4-hydroxyphenyl]-2-propenoat (557 mg, 2,36 mmol), um die Titelverbindung (479 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 528,2 [M+H]⁺, R_t 4,41 min.

Zwischenprodukt 94

(2E)-3-{3,5-Dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure

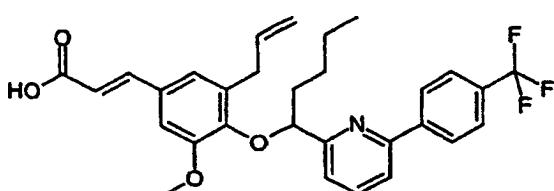


[0178] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl-(2E)-3-{3,5-dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (35 mg, 0,07 mmol) in THF (5 ml) und MeOH (5 ml) wurde bei Umgebungs-temperatur NaOH (2N, 5 ml) hinzugegeben und das Gemisch für 2 h gerührt und dann über Nacht stehengelassen. HCl (2N, 5 ml) wurde dann hinzugegeben und das Gemisch unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde durch SPE (Kiesel säure, 5 g-Kartusche) mit einem Celite-Kissen darauf, eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 3:1 bis 0:1), dann EtOAc:MeOH (Gradient 95:5 bis 0:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (28 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 484,2 [M+H]⁺, R_t 4,40 min.

Zwischenprodukt 95

(2E)-3-{3-(Methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure

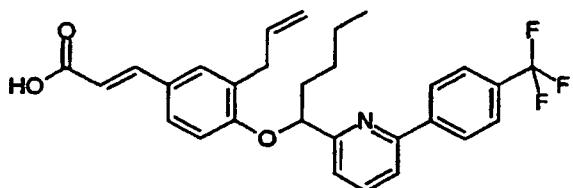


[0179] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 94 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-{3-(methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (102 mg, 0,18 mmol), um die Titelverbindung (82 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 526,2 [M+H]⁺, R_t 4,30 min.

Zwischenprodukt 96

(2E)-3-{3-(2-Propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure

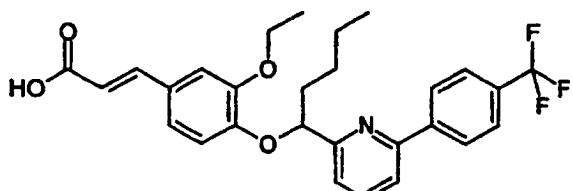


[0180] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 94 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-{3-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (103 mg, 1,97 mmol), um die Titelverbindung (39 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 496,2 [M+H]⁺, R_t 4,45 min.

Zwischenprodukt 97

(2E)-3-{3-(Ethyloxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure

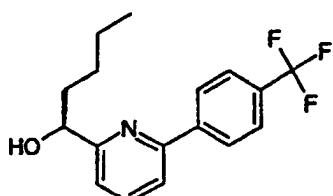
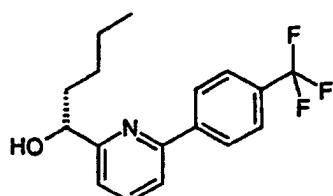


[0181] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 94 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl-(2E)-3-{3-(ethyloxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (479 mg, 0,91 mmol), um die Titelverbindung (407 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 500,2 [M+H]⁺, R_t 4,21 min.

Zwischenprodukt 98 und Zwischenprodukt 99

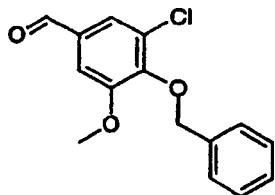
(1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol und (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol

**Zwischenprodukt 98****Zwischenprodukt 99**

[0182] Auftrennung von 1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (2,50 g, 8,08 mmol) durch präparative chirale HPLC (2" × 20 cm Chiralpak AD), eluiert mit 5% IPA in Heptan, f = 60 ml/min, brachte (1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol als ein blaßgelbes Öl (1,03 g), R_t 15,5 min, hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 8,7 min (95,2%ee) und (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol als ein blaßgelbes Öl (0,94 g), R_t 23 min. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 7,7 min (97,1%ee).

Zwischenprodukt 100

3-Chlor-5-(methyloxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]benzaldehyd

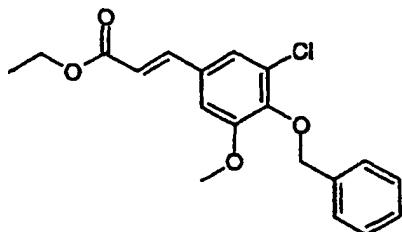


[0183] Zu einer gerührten Lösung aus 3-Chlor-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (599 mg, 3,21 mmol) in DMF (5 ml) wurde unter Stickstoff Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,38 mmol) gefolgt von Benzylchlorid (0,40 ml, 3,48 mmol) hinzugegeben und das Gemisch für 1 h refluxiert. Nachdem das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt wurde, wurde die Reaktion durch Zugabe von wäßrigem NaOH (2N, 30 ml) abgeschreckt und das Gemisch unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde zwischen NaOH (2N, 30 ml) und EtOAc (50 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde dann mit EtOAc (50 ml) reextrahiert, die Schichten getrennt und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung gewaschen und dann unter Vakuum aufkonzentriert. Aufreinigung durch SPE (Kieselgsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 10:1), brachte die Titelverbindung (632 mg) hervor.

LC/MS: m/z 277,1 [M+H]⁺, R_t 3,47 min.

Zwischenprodukt 101

Ethyl-(2E)-3-{3-chlor-5-(methyloxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

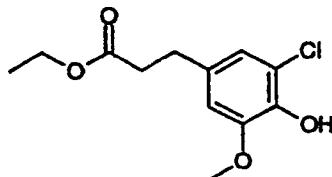


[0184] Zu einer gerührten Lösung aus Triethylphosphonoacetat (530 µl, 2,67 mmol) in trockenem THF (12 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 107 mg, 2,68 mmol) hinzugegeben. Nach Röhren für einige zusätzliche Minuten wurde 3-Chlor-5-(methyloxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]benzaldehyd (495 mg, 1,79 mmol) in THF (10 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 21 h bei 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und die Reaktion mit gesättigtem wäßrigen NH₄Cl (12 ml) abgeschreckt und das Produkt mit EtOAc (2 × 30 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und dann unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselgsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 5:1), brachte ein Gemisch aus Produkt und Ausgangsmaterial (515 mg) hervor. Das Gemisch wurde dann den zuvor beschriebenen Bedingungen unterzogen, um die Reaktion weiterzuführen und wurde dann wie beschrieben verarbeitet. Aufreinigung durch SPE (Kieselgsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 1:1), brachte die Titelverbindung (535 mg) hervor.

LC/MS: m/z 364,2 [M+NH₄]⁺, R_t 3,84 min.

Zwischenprodukt 102

Ethyl-3-[3-chlor-4-hydroxy-5-(methyloxy)phenyl]propanoat



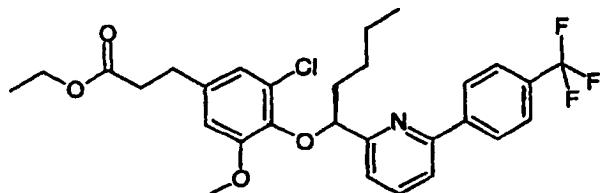
[0185] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl-(2E)-3-{3-chlor-5-(methyloxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]phe-

nyl}-2-propenoat (441 mg, 1,27 mmol) in EtOAc (9 ml) wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur PtO₂ (20 Gew.%, 88 mg) hinzugegeben und das Gemisch unter einer Wasserstoffatmosphäre für 18 h gerührt. Das resultierende Gemisch wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche) mit einem Celite-Kissen darauf, eluiert mit EtOAc, aufgereinigt. Das Filtrat wurde dann reduziert und ferner durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 3:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (287 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 276,1 [M+NH₄]⁺, R_t 2,97 min.

Zwischenprodukt 103

Ethyl-3-{3-chlor-5-(methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propanoat

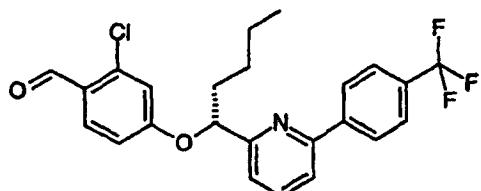


[0186] Zu einer gerührten Lösung aus (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (66 mg, 0,21 mmol) und Ethyl-3-[3-chlor-4-hydroxy-5-(methyloxy)phenyl]propanoat (78 mg, 0,30 mmol) in THF (4 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff ADDP (100 mg, 0,40 mmol) gefolgt von nBu₃P (0,10 ml, 0,40 mmol) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde dann über 19 h langsam auf 0°C erwärmt und dann unter Vakuum (Genevac) reduziert. Der Rückstand wurde durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche) mit einem Celite-Kissen darauf, eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 100:1 bis 3:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (118 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 550,1 [M+H]⁺, R_t 4,41 min.

Zwischenprodukt 104

2-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd

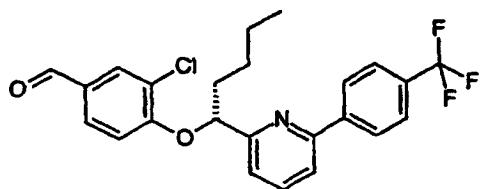


[0187] Hergestellt gemäß Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 103 verwendet wurde, ausgehend von (1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (208 mg, 0,67 mmol) und 2-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (140, 0,89 mmol), um die Titelverbindung (103 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 448,0 [M+H]⁺, R_t 4,38 min.

Zwischenprodukt 105

3-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd

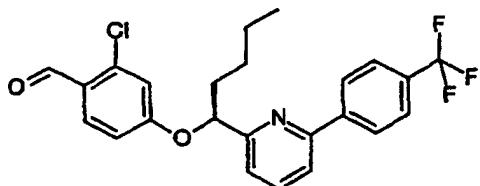


[0188] Hergestellt gemäß Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 103 verwendet wurde, ausgehend von (1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (196 mg, 0,63 mmol) und 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (141, 0,90 mmol), um die Titelverbindung (55 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 448,0 [M+H]⁺, R_t 4,33 min.

Zwischenprodukt 106

2-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd

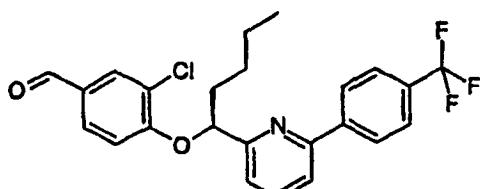


[0189] Hergestellt gemäß Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 103 verwendet wurde, ausgehend von (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (202 mg, 0,65 mmol) und 2-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (140, 0,89 mmol), um die Titelverbindung (102 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 448,0 [M+H]⁺, R_t 4,40 min.

Zwischenprodukt 107

3-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd

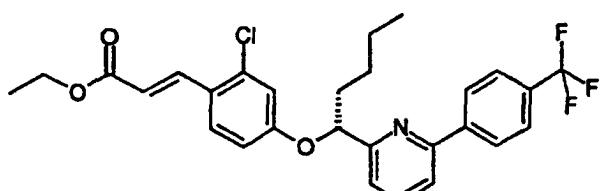


[0190] Hergestellt gemäß Verfahren, das zur Herstellung von Zwischenprodukt 103 verwendet wurde, ausgehend von (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (208 mg, 0,67 mmol) und 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (141, 0,90 mmol), um die Titelverbindung (59 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 448,1 [M+H]⁺, R_t 4,33 min.

Zwischenprodukt 108

Ethyl-(2E)-3-{2-chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

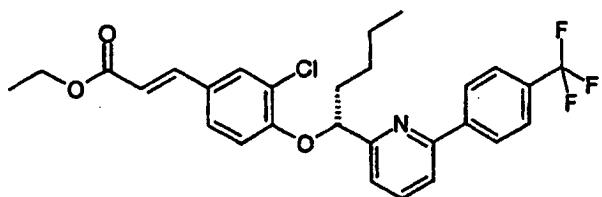


[0191] Zu einer gerührten Lösung aus Triethylphosphonoacetat (64 µl, 0,32 mmol) in trockenem THF (0,20 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 13 mg, 0,33 mmol) zugegeben. Nach Rühren für einige zusätzliche Minuten wurde 2-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd (103 mg, 0,23 mmol) in THF (0,8 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 17 h bei 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und die Reaktion mit gesättigtem wässrigen NH₄Cl (3 ml) abgeschreckt und das Produkt mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organische Schicht mit Salzlösung (50 ml) gewaschen und dann unter Vakuum reduziert. Das rohe Reaktionsgemisch wurde dann den zuvor beschriebenen Bedingungen unterzogen, um die Reaktion weiterzuführen und wurde dann wie beschrieben verarbeitet. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 15:1), brachte die Titelverbindung (103 mg) hervor.

LC/MS: m/z 518,1 [M+H]⁺, R_t 4,58 min.

Zwischenprodukt 109

Ethyl-(2E)-3-{3-chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

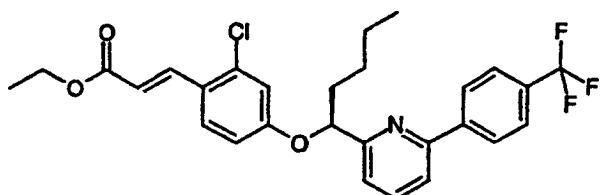


[0192] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Zwischenprodukt 108 verwendet wurde, ausgehend von 3-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd (55 mg, 0,12 mmol), um die Titelverbindung (54 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 518,2 [M+H]⁺, R_t 4,54 min.

Zwischenprodukt 110

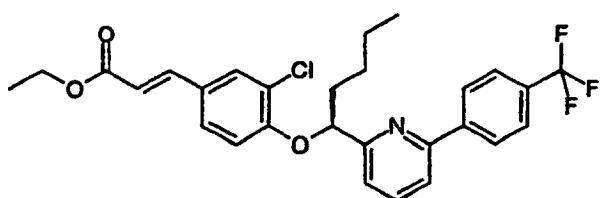
Ethyl-(2E)-3-{2-chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat



[0193] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Zwischenprodukt 108 verwendet wurde, ausgehend von 2-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd (102 mg, 0,23 mmol), um die Titelverbindung (111 mg) hervorzubringen. LC/MS: m/z 518,1 [M+H]⁺, R_t 4,58 min.

Zwischenprodukt 111

Ethyl-(2E)-3-{3-chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat

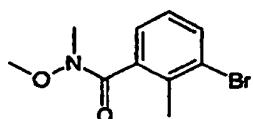


[0194] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Zwischenprodukt 108 verwendet wurde, ausgehend von 3-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]benzaldehyd (58 mg, 0,13 mmol), um die Titelverbindung (41 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 518,1 [M+H]⁺, R_t 4,53 min.

Zwischenprodukt 112

3-Brom-N,2-dimethyl-N-(methyloxy)benzamid

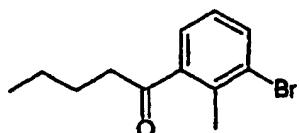


[0195] Zu einer Lösung aus 3-Brom-2-methylbenzoësäure (430 mg, 2,00 mmol) in wasserfreiem DCM wurde unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (215 mg, 2,20 mmol), Pyridin (0,18 ml, 2,23 mmol) und CBr₄ (662 mg, 2,00 mmol) hinzugegeben. Triphenylphosphin (576 mg, 2,20 mmol) wurde über einen Zeitraum von 10 min portionsweise hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 2,5 h

bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 4:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (310 mg) hervorzubringen.
LC/MS: m/z 258,0/260,0 [M+H]⁺, R_t 2,73 min.

Zwischenprodukt 113

1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1-pentanon

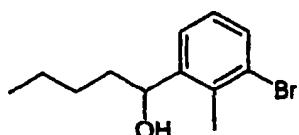


[0196] Zu einer Lösung aus 3-Brom-N,2-dimethyl-N-(methyloxy)benzamid (2,55 g, 9,88 mmol) in wasserfreiem THF (28 ml) wurde unter Stickstoff bei -78°C ein Butylmagnesiumchlorid (20 Gew.% in THF/Toluol, 6,94 ml, 11,90 mmol) über 15 min zugetropft. Die resultierende Lösung wurde über 1 h bei -78°C gerührt, auf 0°C erwärmt und dann über 20 h unter Röhren langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (50 ml) abgeschreckt und mit EtOAc (2 × 60 ml) extrahiert. Etwas gesättigtes wäßriges NH₄Cl wurde zugegeben, um die gebildete Emulsion zu dispergieren. Die resultierende organische Schicht wurde dann mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 50 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 49:1 bis 9:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (706 mg) hervor.

LC/MS: m/z 272,1/274,0 [M+NH₄]⁺, R_t 3,71 min.

Zwischenprodukt 114

1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1-pentanol

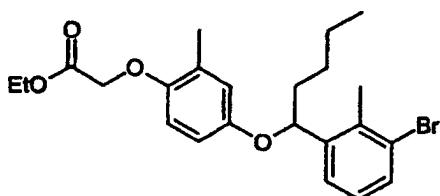


[0197] Zu einer Lösung aus 1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1-pentanon (706 mg, 2,77 mmol) in wasserfreiem THF (12 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C Natriumborhydrid (209 mg, 5,53 mmol) in Wasser (8 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 2 h bei 0°C gerührt. Zusätzliches Natriumborhydrid (105 mg, 2,77 mmol) wurde dann hinzugegeben, zusammen mit mehr THF (40 ml) und das resultierende Gemisch wurde für zusätzliche 30 min bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zwischen EtOAc (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige mit EtOAc (50 ml) reextrahiert. Die vereinigte organische Lösung wurde dann getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 19:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (495 mg) hervor.

LC/MS: m/z 274,1/276,1 [M+NH₄]⁺, R_t 3,55 min.

Zwischenprodukt 115

Ethyl-[(4-[[1-(3-brom-2-methylphenyl)pentyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]acetat



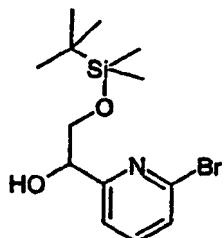
[0198] Zu einer Lösung aus 1-(3-Brom-2-methylphenyl)-1-pentanol (495 mg, 1,92 mmol) in wasserfreiem THF (40 ml) wurde unter Stickstoff bei 0°C Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (405 mg, 1,93 mmol) portionsweise hinzugegeben, gefolgt von langsamer Zugabe (über 25 min) von ADDP (971 mg, 3,85 mmol) und Zutropfen von Tributylphosphin (0,96 ml, 3,85 mmol). Das resultierende Gemisch wurde dann für 16 h unter

graduellem Erwärmen auf Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc (100 ml) und Wasser (150 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wässrige mit EtOAc (100 ml) reextrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde dann getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum reduziert und der resultierende Rückstand durch SPE (Kiesel säure, 50 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 99:1 bis 4:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (495 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 466,0/468,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, R_t 4,25 min.

Zwischenprodukt 116

1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethanol

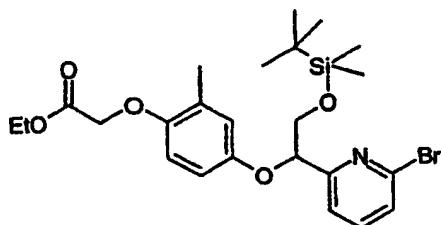


[0199] Eine Lösung aus nBuLi (7,90 ml, einer 1,6M Lösung in Hexan, 12,64 mmol) in THF (7,6 ml) wurde auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) unter Stickstoff abgekühlt und mit einer Lösung aus 2,6-Dibrompyridin (3,00 g, 12,66 mmol) in THF (17,8 ml) tropfchenweise über 30 min behandelt. Die resultierende grüne Lösung wurde für 20 min bei -78°C gerührt und dann mit {[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}acetaldehyd (3,00 ml, 15,75 mmol) über 1 min behandelt, um eine dunkellila/braungefärbte Lösung zu ergeben, die für 15 min bei dieser Temperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch die Zugabe eines Gemisches von MeOH (12,5 ml) und AcOH (0,8 ml, 13,9 mmol) in einem Teil abgeschreckt und die resultierende klare, blaßgelbe Lösung wurde langsam über 1,25 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde dann zwischen EtOAc (100 ml) und gesättigtem wässrigen NH_4Cl (100 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wässrige wurde mit EtOAc (100 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung als ein klares, blaßgelbes Öl zu ergeben, das direkt ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde (4,61 g).

LC/MS: m/z 332,0/334,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 3,64 min.

Zwischenprodukt 117

Ethyl-{[4-[(1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy}acetat

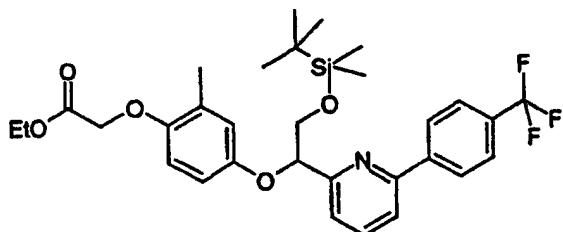


[0200] Eine Lösung aus Ph_3P (1,10 g, 4,19 mmol) in trockenem THF (30 ml) wurde mit Ethyl[(4-hydroxy-2-methylphenyl)oxy]acetat (696 mg, 3,31 mmol) und (1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}ethanol (1,00 g, 3,01 mmol) behandelt und die resultierende Lösung auf 0°C (Eis/Wasserbad) unter Stickstoff abgekühlt. DIAD (0,829 ml, 4,21 mmol) in THF (30 ml) wurde dann unter Verwendung einer Spritzenpumpe über 2 h zugetropft. Das resultierende Gemisch wurde dann über 22,5 h auf Umgebungstemperatur erwärmt und wurde dann unter Vakuum reduziert, um einen orangefarbenen ölichen Rückstand zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kiesel säure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 1:1 bis 0:1), brachte die Titelverbindung (429 mg) hervor.

LC/MS: m/z 524,1/526,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t 4,37 min.

Zwischenprodukt 118

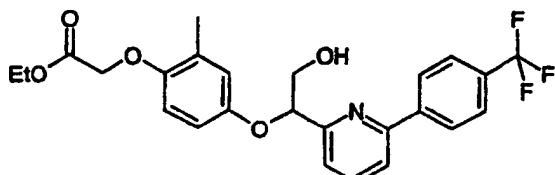
Ethyl[4-[(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy}-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy]acetat



[0201] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl[4-[(1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy]acetat (273 mg, 0,52 mmol) in DME (2,3 ml) wurde 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (129 mg, 0,68 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol) und Na₂SO₄ (165 mg, 1,56 mmol) und Wasser (1,13 ml) hinzugegeben, für 21 Stunden bei 45°C erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Das resultierende Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert, zwischen Wasser (90 ml) und EtOAc (100 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde mit EtOAc (100 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 30:1 bis 3:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (208 mg) zu ergeben.
LC/MS: m/z 590,6 [M+H]⁺, R_t 4,59 min.

Zwischenprodukt 119

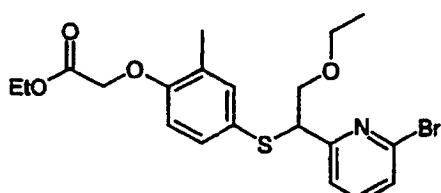
Ethyl[4-[(2-hydroxy-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy]acetat



[0202] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl[4-[(2-{[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy}-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy]acetat (208 mg, 0,352 mmol) in THF (3,5 ml) wurde TRAF (1M in THF, 0,458 ml) über 1 min zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde dann für 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der Rückstand durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 15:1 bis 2:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (89 mg) hervorzubringen.
LC/MS: m/z 476,1 [M+H]⁺, R_t 3,78 min.

Zwischenprodukt 120

Ethyl[(4-{[1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]thio}-2-methylphenyl)oxy]acetat

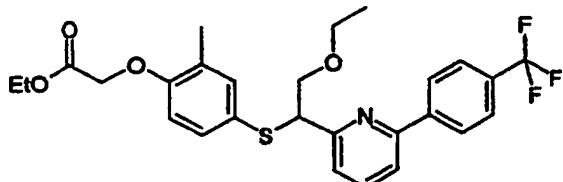


[0203] Eine Lösung aus (Ethyl[(4-mercaptop-2-methylphenyl)oxy]acetat (386 mg, 1,71 mmol), 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol (352 mg, 1,43 mmol) und PPh₃ (450 mg, 1,72 mmol) in DCM (17 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff für 10 Minuten gerührt und dann mit DIAD (0,34 ml, 1,73 mmol) tropfenweise behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann über 18 h unter langsamem Erwärmen auf Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und das resultierende gelbe Öl durch SPE (Kieselsäure, 20 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 15:1 bis 5:1) aufgereinigt. Weitere Aufreinigung unter

Verwendung der OPTIX-SPE (C18-Kartusche, 50 g), eluiert mit 60 bis 80% MeCN (+0,05% HCOOH) in H₂O (+0,01% HCOOH) über 56 min brachte die Titelverbindung als ein Öl (232 mg) hervor.
LC/MS: m/z 454,1/456,1 [M+H]⁺, R_t 3,64 min.

Zwischenprodukt 121

Ethyl{[4-[(2-(ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl]thio]-2-methylphenyl}oxy]acetat

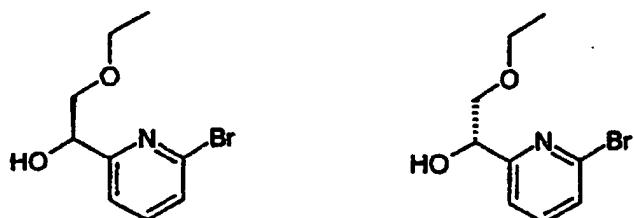


[0204] Zu einem Gemisch aus Palladium(I)-Acetat (6 mg, 0,027 mmol), 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid (9 mg, 0,026 mmol) und Cs₂CO₃ (266 mg, 0,816 mmol) in 1,4-Dioxan (1 ml) wurde Ethyl{[4-[(1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]thio]-2-methylphenyl}oxy]acetat (125 mg, 0,275 mmol) in 1,4-Dioxan (1,75 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 10 min unter Stickstoff bei Umgebungs-temperatur gerührt. 2-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan (69 mg, 0,300 mmol) wurde dann hinzugegeben und das resultierende Gemisch auf 85°C erhitzt und für 16 h bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann reduziert und der Rückstand zwischen EtOAc (15 ml) und gesättigtem wäßrigen NH₄Cl (15 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Schicht wurde dann mit EtOAc (15 ml) reextrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert und der resultierende Rückstand durch SPE (Kiesel-säure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 3:1), aufgereinigt. Weitere Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindung als ein Öl (35 mg) hervor.
LC/MS: m/z 520,2 [M+H]⁺, R_t 4,04 min.

[0205] Auftrennung des racemischen Materials (35 mg, 0,067 mmol) durch präparative chirale HPLC (1" × 25 cm Chiracel OJ), eluiert mit 30% EtOH in Heptan, f = 15 ml/min, brachte Enantiomer 1 als ein Öl (12 mg), R_t 9,0 min, analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OJ), eluiert mit 30% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 8,4 min (> 99,9%ee) und Enantiomer 2 als ein Öl (13,7 mg), R_t 14,4 min, hervor, analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel), eluiert mit 30% IPA in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 15,5 min (99,7%ee).

Zwischenprodukt 122 und Zwischenprodukt 123

(1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol und (1S)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol



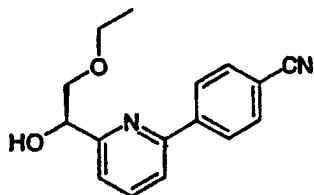
Zwischenprodukt 122

Zwischenprodukt 123

[0206] Auftrennung von 1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol (100 g) durch präparative chirale HPLC (2" × 20 cm Chiracel OD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan, f = 60 ml/min, brachte (1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol als einen weißen Feststoff (45,9 g), R_t 11,5 min hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OD-H), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 6,8 min (> 99%ee) und (1S)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol als einen Feststoff (46,8 g, R_t 14,5 min, hervor. Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OD-H), eluiert mit 5% EtOH in Heptan, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 8,3 min (96%ee).

Zwischenprodukt 124

4-{6-[(1R)-2-(Ethyloxy)-1-hydroxyethyl]-2-pyridinyl}benzonitril

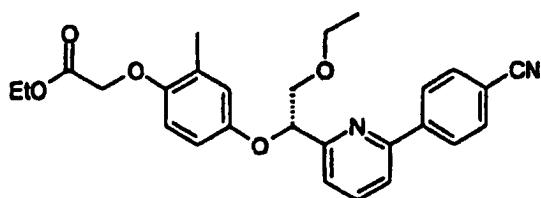


[0207] Pd(PPh₃)₄ (187 mg, 0,162 mmol) und Na₂CO₃ (1,26 g, 12,2 mmol) wurden mit DME (20 ml) behandelt und für 2 min unter Stickstoff gerührt. Wasser (10 ml), (1R)-1-(6-Brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethanol (1,0 g, 4,1 mmol) und (4-Cyanophenyl)boronsäure (656 mg, 4,47 mmol) wurden hinzugegeben und das gerührte Reaktionsgemisch für 17 h bei 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und der Rückstand zwischen gesättigtem NH₄Cl (100 ml) und EtOAc (100 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um ein gelbes Öl (1,43 g) zu ergeben. Aufreinigung durch Biotope™-Chromatographie (Kieselsäure, 40 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (4:1), brachte die Titelverbindung als ein blaßgelbes Öl (945 mg) hervor.

LC/MS: m/z 269,2 [M+H]⁺, R_t 2,83 min.

Zwischenprodukt 125

Ethyl-[{(1S)-1-[6-(4-cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy]-2-methylphenylacetat

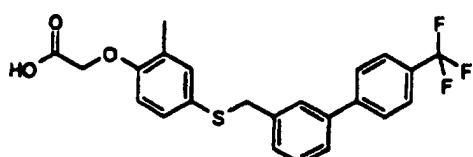


[0208] Ein gerührtes Gemisch aus Ethyl[(4-hydroxy-2-methylphenyl)oxy]acetat (664 mg, 3,16 mmol), 4-{6-[(1R)-2-(ethyloxy)-1-hydroxyethyl]-2-pyridinyl}benzonitril (719 mg, 2,68 mmol) und Triphenylphosphin (857 mg, 3,27 mmol) in trockenem DCM (35 ml) wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. DIAD (633 µl, 3,21 mmol) wurde über einen Zeitraum von 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 2 h bei 0°C gerührt. DCM (120 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, mit wäßrigem 1M NaH (50 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um ein gelbes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch Biotope™-Chromatographie (Kieselsäure, 90 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (8:1), brachte die Titelverbindung als ein farbloses Öl (765 mg) hervor.

LC/MS: m/z 461,2 [M+H]⁺, R_t 3,67 min.

Referenzbeispiel 1

{[2-Methyl-4-({[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]methyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure



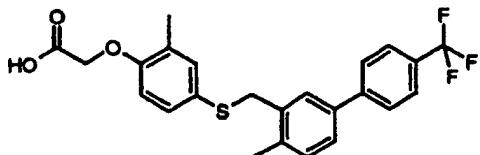
[0209] Eine Lösung aus Ethyl-[{2-methyl-4-({[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]methyl}thio)phenyl]oxy}acetat (209 mg) in THF (20 ml) und wäßriges NaOH (2M, 20 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und das THF unter Vakuum entfernt. Das resultierende wäßrige Gemisch wurde dann angesäuert und mit EtOAc (3×) extrahiert und die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (24 mg) hervor.

LC/MS: m/z 431,0 [M-H]⁺, R_t 4,80 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,63 (1H, d, J8,5Hz), 7,14 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 7,16 (1H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,60 (2H, d, J8,0Hz), 7,67 (2H, d, J8,0Hz).

Referenzbeispiel 2

{[2-Methyl-4-({[4-methyl-4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]methyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure



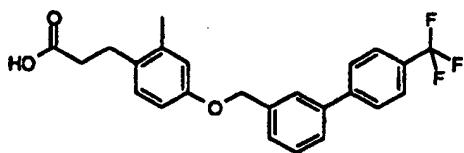
[0210] Ein Gemisch aus (5-Brom-2-methylphenyl)methanol (90 mg, 0,45 mmol), 4-(Trifluormethyl)benzolboronsäure (94 mg, 0,49 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmol) und Na₂CO₃ (123 mg, 1,16 mmol) in einem Gemisch aus DME (20 ml) und Wasser (10 ml) wurde für 7 Stunden refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das resultierende Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert, zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde dann mit Salzlösung gewaschen, unter Vakuum reduziert und dann durch SPE (Kieselsäure, 10 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:CHCl₃, dann Cyclohexan:EtOAc, aufgereinigt, um ein Rohprodukt zu ergeben, das ein Gemisch aus (5-Brom-2-methylphenyl)methanol und Produkt enthält. Das Gemisch wurde dann in DCM (10 ml) aufgelöst und dann mit Thionylchlorid (200 µl, 2,74 mmol) behandelt und das Gemisch für 5 Stunden gerührt. Zusätzliches Thionylchlorid (200 µl, 2,74 mmol) wurde dann hinzugegeben und nach weiteren 2 Stunden wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von wäßrigem K₂CO₃ (1N) abgeschreckt und die resultierenden Schichten unter Verwendung einer hydrophoben Fritte getrennt. Die organische Schicht wurde reduziert und das resultierende rohe Gemisch (98 mg) in MeCN (20 ml) aufgelöst und mit Ethyl(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (92 mg, 0,41 mmol) und K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann über 72 Stunden unter Stickstoff gerührt und das resultierende Gemisch zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige wurde mit EtOAc reextrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure) eluiert mit Cyclohexan:CHCl₃ (1:1) brachte den Rohester als ein klares Öl (125 mg) hervor. Eine Lösung des Esters in THF (10 ml) und wäßrigem NaOH (2M, 10 ml) wurde für 1 Stunde bei 60°C erhitzt und dann über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Das THF wurde dann unter Vakuum reduziert und das resultierende wäßrige Gemisch wurde dann angesäuert und mit EtOAc (2×) extrahiert. Die organische Schicht wurde dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und reduziert. Aufreinigung durch massengerichtete Autop-prep-HPLC brachte die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (41 mg) hervor.

LC/MS: m/z 445,0 [M-H]⁺, R_t 4,32 min.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d⁶) δ: 2,07 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,74 (1H, d, J8,5Hz), 7,09 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J8,0, 2,5Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J8,0, 2,0Hz), 7,64 (2H, d, J8,5Hz), 7,67 (2H, d, J8,5Hz).

Referenzbeispiel 3

3-[2-Methyl-4-({[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]methyl}oxy)phenyl]propansäure



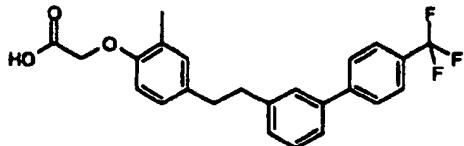
[0211] Eine Lösung aus Ethyl-3-[2-methyl-4-({[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]methyl}oxy)phenyl]propanoat (135 mg, 0,31 mmol) in THF (4 ml) wurde bei Raumtemperatur mit wäßrigem NaOH (2M, 4 ml) behandelt und die resultierende Lösung für 7 Stunden auf 75°C erhitzt und dann über 21 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Gemisch wurde dann reduziert und der Rückstand zwischen CHCl₃ und Wasser aufgeteilt und die wäßrige Phase abgetrennt und mit wäßrigem HCl (2N) auf pH 2 angesäuert. Das Gemisch wurde dann mit CHCl₃ (3×) extrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und reduziert, um die Titelverbindung als einen weißen kristallinen Feststoff (123 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 413,1 [M-H]⁺, R_t 4,21 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,31 (3H, s), 2,62 (2H, m), 2,91 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J8,5, 3,0Hz), 6,83 (1H, d, 3,0Hz), 7,08 (1H, d, J8,5Hz), 7,44-7,53 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,70 (4H, s).

Referenzbeispiel 4

[(2-Methyl-4-{2-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethyl}phenyl)oxy]essigsäure



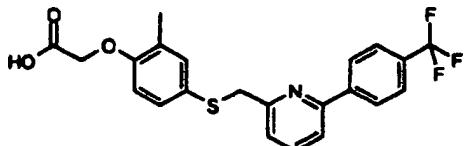
[0212] Eine Suspension aus [(2-Methyl-4-{2-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethenyl}phenyl)oxy]essigsäure (90 mg, 0,22 mmol) in EtOH (10 ml) wurde zu Pd/C (Degussa Typ E101 NE/N) (10 mg, 11 Gew.%) gegeben und das resultierende Gemisch für 6 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wurde dann durch Celite J2 filtriert, mit reichlichen Mengen an EtOH gewaschen und das Filtrat unter Vakuum reduziert, um einen klebrigen Feststoff (100 mg) zu ergeben, der durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung als einen flockigen weißen Feststoff (25 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 413,1 [M-H]⁺, R_t 4,48 min.

¹H-NMR (400 MHz; Me-OD-d⁴) δ: 2,21 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,95 (2H, m), 4,62 (2H, s), 6,70 (1H, d, J8,0Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J7,5, 1,0Hz), 7,35 (1H, m), 7,37 (1H, t, J7,5Hz), 7,46 (1H, ddd, J7,5, 2,0, 1,0Hz), 7,72 (4H, s).

Referenzbeispiel 5

{(2-Methyl-4-[(6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl)methyl]thio]phenyl)oxy]essigsäure



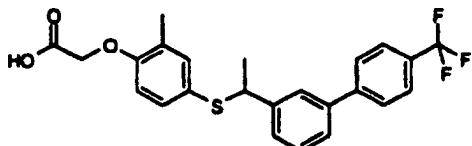
[0213] Eine Lösung aus Ethyl{(2-methyl-4-[(6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl)methyl]thio)phenyl}oxyacetat (367 mg, 0,80 mmol) in THF (5 ml) wurde mit wäßrigem NaOH (2M, 5 ml) behandelt und die resultierende Lösung für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch in ein Gemisch aus wäßrigem HCl (2M) und EtOAc gegossen und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und dann unter Vakuum reduziert. Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindung als ein Öl hervor.

LC/MS: m/z 434,2 [M+H]⁺, R_t 3,97 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 4,24 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,61 (1H, d, J8,5Hz), 7,16 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,60 (1H, d, J8,5Hz), 7,68-7,74 (3H, m), 8,02 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 6

[[2-Methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethyl}thio)phenyl]oxy]essigsäure



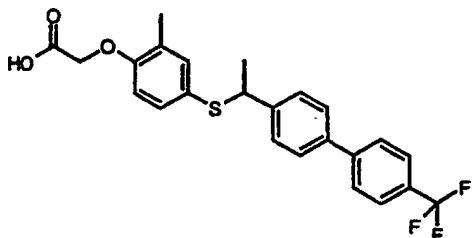
[0214] Ein Gemisch aus Ethyl{[2-methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethyl}thio)phenyl]oxy}acetat (235 mg, 0,50 mmol) in Dioxan (6 ml) wurde mit wäßrigem NaOH (0,5N, 2,0 ml, 1,00 mmol) behandelt und das Gemisch für 1 Stunde refluxiert. Das resultierende Gemisch wurde dann abgekühlt und mit Dowex 50WX2 (mit Dioxan vorgewaschen) behandelt, filtriert und mit mehr Dioxan gewaschen und reduziert, um die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (220 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 445,2 [M-H]⁺, R_t 4,20 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,65 (3H, d, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 4,25 (1H, q, J7,0Hz), 4,64 (2H, s), 6,57 (1H,

d, J9,0Hz), 7,08-7,13 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (2H, d, J8,5Hz), 7,67 (2H, m, J8,5Hz).

Beispiel 7

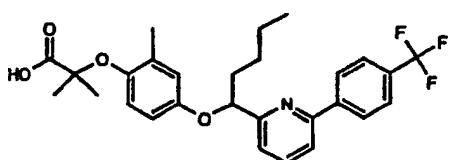


[0215] Hergestellt aus Ethyl{[2-methyl-4-(1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethyl)thio]phenyl}oxy}acetat (333 mg, 0,70 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 6 verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (283 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 445,2 [M-H]⁺, R_t 4,28 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,63 (3H, d, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 4,24 (1H, q, J7,0Hz), 4,65 (2H, s), 6,58 (1H, d, J8,5Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,33 (2H, d, J8,5Hz), 7,50 (2H, d, J8,5Hz), 7,67 (4H, m).

Beispiel 8

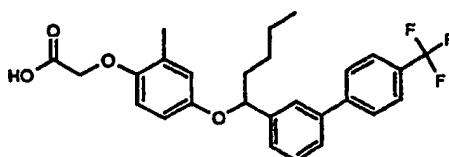


[0216] Ethyl-2-methyl-2-{(1-[6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy}phenyl}oxy)propanoat (9 mg, 0,02 mmol) wurde in THF (0,75 ml), Wasser (0,25 ml) und wäßrigem NaOH (2M, 35 µl, 0,07 mmol) aufgelöst und das Gemisch für 16 Stunden bei 80°C erhitzt. Mehr wäßriges NaOH (2M, 420 µl, 0,84 mmol) wurde dann hinzugegeben und das Erhitzen wurde für zusätzliche 24 Stunden fortgeführt. Das Gemisch wurde dann abgekühlt, mit wäßrigem HCl (2M) neutralisiert, zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde dann mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und reduziert, um ein blaßgelbes Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Aminopropyl, 1 g-Kartusche), Beladung in CHCl₃ und eluiert mit Dioxan und dann 10% wäßriges Ammoniak in Dioxan, brachte die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (4,5 mg) hervor.

LC/MS: m/z 502,3 [M+H]⁺, R_t 4,49.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,50 (6H, s), 1,32-1,61 (4H, m), 2,00 (2H, m), 2,15 (3H, s), 5,23 (1H, t, J6,0Hz), 6,57 (1H, dd, J8,5, 3,0Hz), 6,69 (1H, d, J8,5Hz), 6,76 (1H, d, J3,0Hz), 7,37 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,62 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,73 (1H, t, J8,0Hz), 7,74 (2H, d, J8,0Hz), 8,12 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 9



[0217] Ethyl{[2-methyl-4-(1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy}acetat (138 mg, 0,28 mmol) wurde in THF (1,5 ml), Wasser (0,5 ml) und wäßrigem NaOH (2M, 0,52 ml, 1,04 mmol) aufgelöst und das Gemisch für 2 Stunden bei 70°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wäßrigem HCl (2M) auf pH 4 angesäuert. Das Gemisch wurde dann zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt, die Schichten getrennt

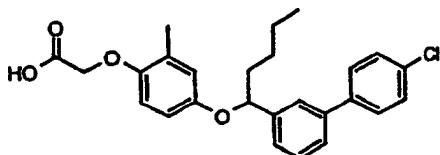
und die organische Schicht mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und aufkonzentriert, um die Titelverbindung als einen farblosen Gummi (130 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 471,2 [M-H]⁺, R_t 4,57 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, J7,0Hz), 1,31-1,45 (3H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,20 (3H, s), 4,55 (2H, s), 5,03 (2H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,75 (1H, 2,5Hz), 7,36 (1H, m), 7,42 (1H, t, J7,5Hz), 7,48 (1H, dt, J7,5, 1,5Hz), 7,5 (1H, m), 7,67 (4H, m).

Beispiel 10

[4-{[1-(4'-Chlor-3-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure



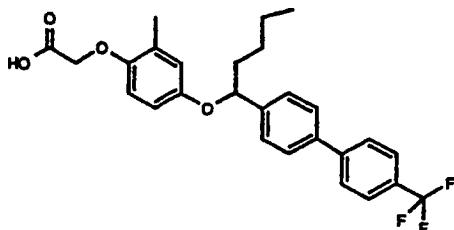
[0218] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 9 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl[4-{[1-(4'-chlor-3-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]acetat (137 mg, 0,29 mmol), um die Titelverbindung (130 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 456,1 [M+NH₄]⁺, R_t 4,55 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, J7,0Hz), 1,30-1,44 (3H, m), 1,44-1,59 (1H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,21 (3H, s), 4,51 (2H, s), 5,02 (2H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,56 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,74 (1H, 2,5Hz), 7,32 (1H, dt, J7,5, 1,5Hz), 7,36-7,41 (3H, m), 7,43 (1H, dt, J7,5, 1,5Hz), 7,47-7,53 (4H, m).

Beispiel 11

{[2-Methyl-4-{[1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl]oxy}phenyl]oxy]essigsäure



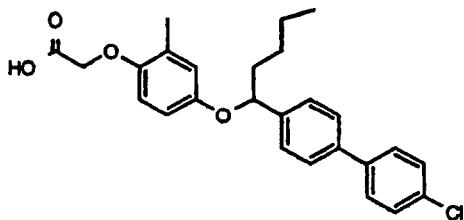
[0219] Zu einer Lösung aus Ethyl{[2-methyl-4-{[1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl]oxy}phenyl]oxy}acetat (310 mg, 0,62 mmol) in Dioxan (6 ml) und Wasser (3 ml) wurde wässriges NaOH (2M, 2,43 ml, 1,22 mmol) hinzugegeben und das Gemisch für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde unter Vakuum entfernt und Salzlösung (5 ml) zu dem Rückstand gegeben. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (250 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 471,3 [M-H]⁺, R_t 4,57 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ : 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,37 (2H, m), 1,39 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,17 (3H, s), 4,26 (2H, s), 5,11 (1H, dd, J5,5, 5,5Hz), 6,55 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 6,58 (1H, d, J8,5Hz), 6,68 (1H, d, J2,0Hz), 7,44 (2H, d, J8,0Hz), 7,61 (2H, d, J8,0Hz), 7,70 (2H, d, J8,0Hz), 7,77 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 12

[(4-{[1-(4'-Chlor-4-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



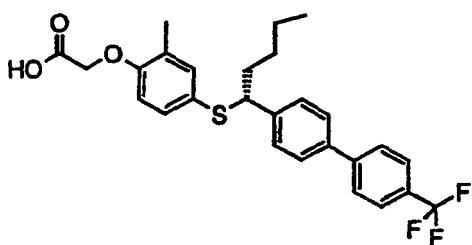
[0220] Hergestellt aus Ethyl[(4-{[1-(4'-chlor-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (150 mg, 0,32 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 11 verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (140 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 437,2 [M-H]⁺, R_t 4,83 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,90 (3H, t, J7,0Hz), 1,36 (2H, m), 1,39 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,16 (3H, s), 4,26 (2H, s), 5,11 (1H, dd, J7,5, 5,5Hz), 6,54 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,58 (1H, d, J9,0Hz), 6,68 (1H, d, J2,5Hz), 7,39 (4H, d, J8,5Hz), 7,53 (2H, d, J8,5Hz), 7,57 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 13

{[2-Methyl-4-({(1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure



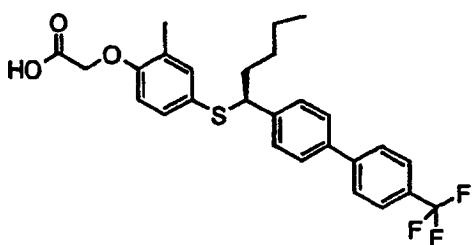
[0221] Zu einer Lösung von Ethyl-{[2-methyl-4-({(1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}acetat (10 mg, 0,02 mmol) in THF (1 ml) und MeOH (1 ml) wurde wäßriges NaOH (2M, 1 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert, mit wäßriger HCl (2M) angesäuert, mit DCM (2 ml) extrahiert und reduziert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (9 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 487,3 [M-H]⁺, R_t 4,84 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,85 (3H, t, J7,0Hz), 1,21-1,44 (4H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 4,06 (1H, dd, J8,5, 6,5Hz), 4,62 (2H, s), 6,64 (1H, d, J8,5Hz), 7,01 (1H, d, J2,0Hz), 7,04 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,26 (2H, d, J8,0Hz), 7,55 (2H, d, J8,0Hz), 7,70 (2H, d, J8,0Hz), 7,77 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 14

{[2-Methyl-4-({(1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure



[0222] Hergestellt aus Ethyl-{[2-methyl-4-({(1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}acetat (9 mg, 0,02 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 13 verwendet wurde, um die Titelverbindung (8 mg) zu ergeben.

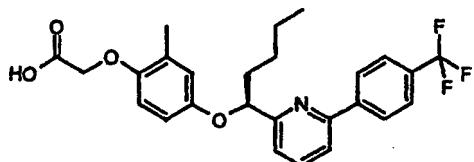
LC/MS: m/z 487,3 [M-H]⁺, R_t 4,84 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,85 (3H, t, J7,0Hz), 1,21-1,44 (4H, m), 1,84-2,02 (2H, m), 2,12 (3H, s), 4,06

(1H, dd, J8,5, 6,5Hz), 4,62 (2H, s), 6,64 (1H, d, J8,5Hz), 7,01 (1H, d, J2,0Hz), 7,04 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,26 (2H, d, J8,0Hz), 7,55 (2H, d, J8,0Hz), 7,70 (2H, d, J8,0Hz), 7,77 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 15

({2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure



[0223] Eine Lösung aus Ethyl-({2-methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)acetat (367 mg, 0,73 mmol) in THF (9 ml) und Methanol (9 ml) wurde mit wäßrigem NaOH (2M, 9 ml) tropfchenweise behandelt und die resultierende Lösung für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt und der resultierende wäßrige Rückstand mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit wäßrigem HCl (2M, 11 ml) angesäuert. Das Produkt wurde mit DCM (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Schichten wurden dann mit Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und dann unter Vakuum reduziert, um einen blaßgelben Schaum (341 mg) zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure), eluiert mit Heptan:EtAc (Gradient 10:1 bis 0:1), brachte die Titelverbindung als einen blaßgelben Schaum (256 mg) hervor.

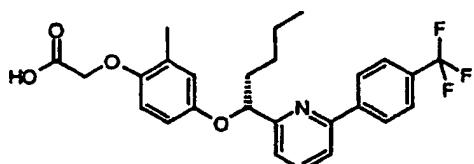
LC/MS: m/z 473,9 [M+H]⁺, R_t 4,38 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,63 (4H, m), 2,00 (2H, m), 4,55 (2H, s), 5,22 (1H, m), 6,53-6,63 (2H, m), 6,79 (1H, d, J2,0Hz), 7,37 (1H, d, J8,0Hz), 7,62 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (3H, m), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Analytische chirale HPLC, 25 cm Chiralpak AD, 5% EtOH/Heptan [0,1% TFA], 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 9,53 min.

Beispiel 16

({2-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure



[0224] Hergestellt aus Ethyl-({2-methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]acetat} (360 mg, 0,72 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 15 verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Schaum (269 mg) zu ergeben.

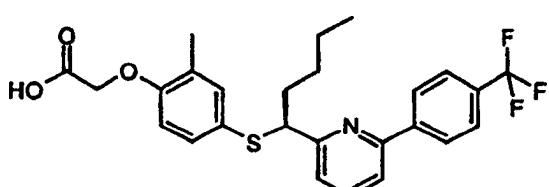
LC/MS: m/z 473,9 [M+H]⁺, R_t 4,38 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl_3) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,63 (4H, m), 2,00 (2H, m), 4,55 (2H, s), 5,22 (1H, m), 6,53-6,63 (2H, m), 6,79 (1H, d, J2,0Hz), 7,37 (1H, d, J8,0Hz), 7,62 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (3H, m), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Analytische chirale HPLC, 25 cm Chiralpak AD, 5% EtOH/Heptan [0,1% TFA], 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 10,87 min.

Beispiel 17

({2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)thio]phenyl}oxy)essigsäure



[0225] Zu einer Lösung aus Ethyl([2-methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio]phenyl)acetat (34 mg, 0,07 mmol) in THF (1 ml) und MeOH (1 ml) wurde wäßriges NaOH (2M, 1 ml) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 1,5 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum reduziert, mit wäßrigem HCl (2M) angesäuert und mit DCM (2 ml) extrahiert und reduziert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (31 mg) hervorzu bringen.

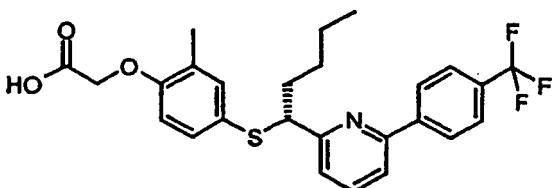
LC/MS: m/z 490,0 [M+H]⁺, R_t 4,60 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,86 (3H, t, 7,0Hz), 1,23-1,48 (4H, m), 1,95-2,18 (2H, m), 2,08 (3H, s), 4,23 (1H, dd, J8,5, 6,5Hz), 4,54 (2H, s), 6,62 (1H, d, J8,5Hz), 6,97 (1H, d, J1,5Hz), 7,04 (1H, dd, J8,5Hz, 1,5Hz), 7,26 (1H, d, J8,0Hz), 7,70 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 7,77 (1H, t, J8,0Hz), 8,04 (2H, d, J8,0Hz).

Analytische chirale HPLC; 25 cm Chiralcel OJ-R, Fluß 0,5 ml/min, Wellenlänge 215 nm, 50% Acetonitri l/H₃PO₄-KH₂PO₄ [0,2M] pH 2, R_t 27,25 min.

Beispiel 18

({2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio]phenyl}oxy)essigsäure



[0226] Hergestellt aus Ethyl([2-methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio]phenyl)acetat (29 mg, 0,06 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 17 verwendet wurde, um die Titelverbindung (28 mg) zu ergeben.

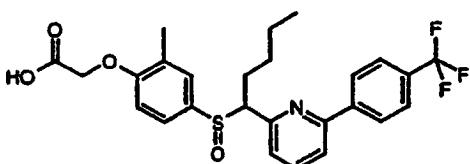
LC/MS: m/z 490,0 [M+H]⁺, R_t 4,60 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,86 (3H, t, 7,0Hz), 1,23-1,48 (4H, m), 1,95-2,18 (2H, m), 2,08 (3H, s), 4,23 (1H, dd, J8,5, 6,5Hz), 4,54 (2H, s), 6,62 (1H, d, J8,5Hz), 6,97 (1H, d, J1,5Hz), 7,04 (1H, dd, J8,5Hz, 1,5Hz), 7,26 (1H, d, J8,0Hz), 7,70 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 7,77 (1H, t, J8,0Hz), 8,04 (2H, d, J8,0Hz).

Analytische chirale HPLC; 25 cm Chiralcel OJ-R, Fluß 0,5 ml/min, Wellenlänge 215 nm, 50% Acetonitri l/H₃PO₄-KH₂PO₄ [0,2M] pH 2, R_t 30,34 min.

Beispiel 19

({2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfinyl]phenyl}oxy)essigsäure



[0227] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl({2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfinyl]phenyl}oxy)acetat (27 mg, 0,05 mmol) in THF (1 ml) und Methanol (1 ml) wurde wäßriges NaOH (2M, 1 ml) zugetropft. Nach 2 Stunden und 50 Minuten wurde das Gemisch aufkonzentriert, was einen "kalk-weißen" Feststoff erzeugte, der mit Wasser (2 ml) verdünnt und mit wäßrigem HCl (2M, 2 ml) angesäuert wurde. Die wäßrige Schicht wurde unter Verwendung einer hydrophoben Fritte mit DCM (2 × 20 ml, dann 1 ml) extrahiert und die vereinigte organische Schicht unter Vakuum aufkonzentriert, was die Titelverbindung als ein Gemisch von zwei Diastereoisomeren (24 mg) hervorbrachte.

LC/MS: m/z 506,2 [M+H]⁺, R_t 4,24 min.

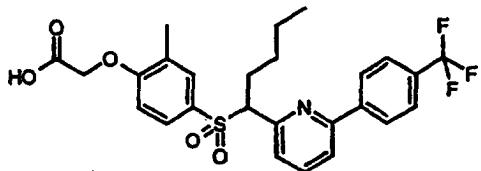
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ:

Isomer 1 (70%) 0,83 (3H, t, J7,0Hz), 1,17-1,41 (4H, m), 2,06 (3H, s), 1,97-2,42 (2H, m), 4,07 (1H, dd, J11,0, 4,0Hz), 4,48 (1H, d, J17,0Hz), 4,53 (1H, d, J17,0Hz), 6,49 (1H, d, J8,5Hz), 6,86 (1H, d, J2,0Hz), 6,90 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,59-7,80 (4H, m), 7,94 (2H, d, 8,0Hz);

Isomer 2 (30%) 0,83 (3H, t, J7,0Hz), 1,17-1,41 (4H, m), 2,16 (3H, s), 1,97-2,42 (2H, m), 4,14 (1H, m), 4,44 (1H, d, J17,0Hz), 4,53 (1H, d, J17,0Hz), 6,51 (1H, d, J8,5Hz), 7,03 (1H, d, J2,0Hz), 7,13 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,32 (1H, d, J8,0Hz), 7,59-7,80 (6H, m).

Beispiel 20

{(2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfonyl]phenyl)oxy)essigsäure



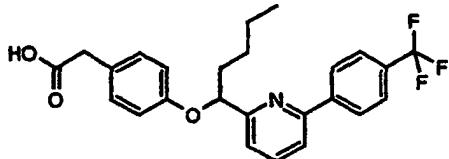
[0228] Hergestellt aus Ethyl{(2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfonyl]phenyl)oxy)acetat (26 mg, 0,05 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 19 verwendet wurde, um die Titelverbindung als ein klares Öl (22 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 522,2 [M+H]⁺, R_t 4,23 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,82 (3H, t, 7,0Hz), 1,12-1,44 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,26-2,47 (2H, m), 4,40 (1H, dd, 11,5, 4,0Hz), 4,57 (2H, s), 6,56 (1H, d, 8,5Hz), 7,27 (1H, m), 7,34 (1H, dd, 78,5Hz, 2,0Hz), 7,47 (1H, d, 7,0Hz), 7,62 (2H, d, J8,0Hz), 7,67 (1H, d, 7,0Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 7,81 (1H, dd, J7,0, 7,0Hz).

Beispiel 21

{4-[(1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure



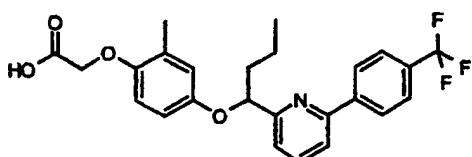
[0229] Eine Lösung aus Methyl-{4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}acetat (329 mg, 0,72 mmol) in THF (9,5 ml) und Methanol (9,5 ml) wurde mit wäßrigem NaOH (2M, 9,5 ml) tropfchenweise behandelt und die resultierende Lösung für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt und das resultierende wäßrige Gemisch mit wäßrigem HCl (2M, 15 ml) angesäuert, mit Wasser (100 ml) verdünnt und das Produkt mit DCM (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden dann mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und dann unter Vakuum reduziert, um die Titelverbindung als einen blaßgelben Schaum (314 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 443,9 [M+H]⁺, R_t 4,15 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,63 (4H, m), 2,01 (2H, m), 3,52 (2H, s), 5,28 (1H, t, J6,5Hz), 6,84 (2H, d, J9,0Hz), 7,09 (2H, d, J9,0Hz), 7,36 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J8,0Hz), 7,72 (1H, dd, J8,0, 7,5Hz), 7,74 (2H, d, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 22

{(2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}butyl)oxy]phenyl)oxy)essigsäure



[0230] Eine gerührte Lösung aus Ethyl[(4-[(1-(6-brom-2-pyridinyl)butyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]acetat (50 mg, 0,12 mmol) in DME (0,5 ml) wurde mit Phenyl-4-(trifluormethyl)benzolboronsäure (23 mg, 0,12 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na₂CO₃ (38 mg, 0,36 mmol) in Wasser (0,5 ml) behandelt, und das resultierende Gemisch wurde für 18 Stunden unter Stickstoff bei 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann unter Vakuum entfernt und das resultierende Gemisch mit wäßrigem HCl (2M) angesäuert und dann zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt, die Schichten getrennt und die organische Schicht zu einem Öl reduziert. Aufreinigung durch massengerichtetete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindung (12 mg) hervor.

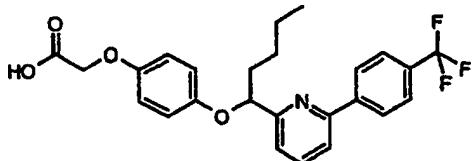
LC/MS: m/z 459,9 [M+H]⁺, R_t 4,30 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t, J7,5Hz), 1,56 (2H, m), 1,97 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,23

(1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,59 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, 3,0Hz), 7,37 (1H, d, 7,5Hz), 7,61 (1H, d, 7,5Hz), 7,72 (3H, m), 8,13 (2H, d, 8,5Hz).

Beispiel 23

({4-[{(1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure



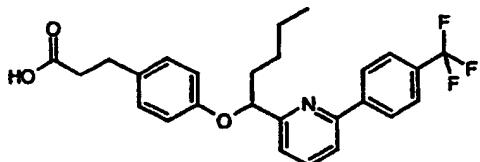
[0231] Hergestellt aus Ethyl({4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)acetat (42 mg, 0,09 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 21 verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen Gummi (40 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 459,9 [M+H]⁺, R_t 4,31 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,60 (4H, m), 2,00 (2H, m), 4,51 (2H, s), 5,25 (1H, dd, J7,5, 5,5Hz), 6,77 (2H, m), 6,82 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J7,5, 1,5Hz), 7,78 (2H, d, J8,0Hz), 7,78-7,86 (2H, m), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 24

3-{4-[{(1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



[0232] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl-3-{4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propanoat (92 mg, 0,19 mmol) in THF (3 ml) und Methanol (3 ml) wurde wäßriges NaOH (2M, 3 ml) tropfchenweise hinzugegeben. Nach 17 Stunden wurde das Gemisch unter Vakuum aufkonzentriert und der feste Rückstand mit wäßrigem HCl (2M, 3,5 ml) angesäuert, mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit DCM (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Schicht wurde mit Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert. Die Säure wurde auf eine PE-AX-Isolut SPE-Kartusche (vorbehandelt mit 1 Säulenvolumen an Methanol) in 9 ml von Methanol und einigen Tropfen an Et₃N geladen. Die Kartusche wurde mit 3 Säulenvolumina an Methanol gefolgt von 10%igem wäßrigen HCl (2M) in Methanol (2 × 5 ml) und 20%igem wäßrigen HCl (2M) in Methanol (2 × 5 ml) gewaschen, was die Titelverbindung (38 mg) hervorbrachte.

LC/MS: m/z 458,0 [M+H]⁺, R_t 4,11 min.

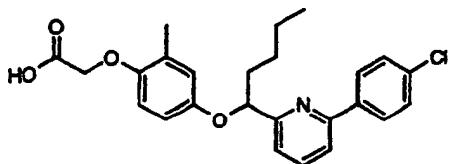
¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,90 (3H, t, 7,0Hz), 1,32-1,59 (4H, m), 1,94-2,05 (2H, m), 2,47 (2H, t, 7,5Hz), 2,76 (2H, t, 7,5Hz), 5,29 (1H, dd, 6,5, 5,5Hz), 6,78 (2H, d, 8,5Hz), 7,01 (2H, d, 8,5Hz), 7,39 (1H, d, 7,5Hz), 7,78 (4H, m), 8,21 (2H, d, J8,0Hz).

Allgemeines Verfahren für die Herstellung der Beispiele 25–34

[0233] Eine gerührte Lösung aus Ethyl[(4-[{(1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl)oxy}-2-methylphenyl]oxy)acetat (50 mg, 0,12 mmol) in DME (0,5 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,12 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na₂CO₃ (37 mg, 0,34 mmol) in Wasser (0,25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunde unter Stickstoff bei 70°C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann unter Vakuum (Genevac) reduziert. Der Rückstand wurde in dem Minimalvolumen an Methanol auf eine SPE (C18-Kartusche) (vorbehandelt mit 1 Säulenvolumen an Methanol und dann 1 Säulenvolumen an 5 MeCN in Wasser) geladen, eluiert mit 5% MeCN in Wasser, dann MeCN gefolgt von Methanol, um das Rohprodukt zu ergeben. Weitere Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindungen hervor.

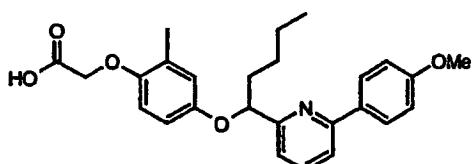
Beispiel 25

{[4-(1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

LC/MS: m/z 437,9 [M-H]⁺, R_t 4,45 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J7,5, 5,5Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,77 (1H, d, J3,0Hz), 7,32 (1H, d, J8,0Hz), 7,44 (2H, d, J8,5Hz), 7,54 (1H, d, J8,0Hz), 7,68 (1H, t, J8,0Hz), 7,95 (2H, d, J8,5Hz).

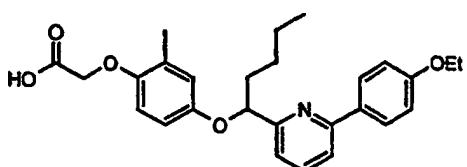
Beispiel 26

{(2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 436,0 [M+H]⁺, R_t 4,18 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,5Hz), 1,31-1,62 (4H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,60 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3,0Hz), 7,01 (2H, d, J9,0Hz), 7,26 (1H, d, J7,5Hz), 7,51 (1H, d, J7,5Hz), 7,66 (1H, t, J7,5Hz), 7,95 (2H, d, J9,0Hz).

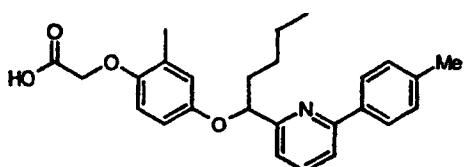
Beispiel 27

{[4-[(1-{6-[4-(Ethyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 449,9 [M+H]⁺, R_t 4,32 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,62 (4H, m), 1,45 (3H, t, J7,0Hz), 1,90-2,05 (2H, m), 2,17 (3H, s), 4,10 (2H, q, J7,0Hz), 4,50 (2H, s), 5,19 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 3,0), 6,77 (1H, d, J3,0), 6,99 (2H, d, J9,0Hz), 7,23 (1H, d, J7,5Hz), 7,49 (1H, d, J7,5Hz), 7,63 (1H, t, J7,5Hz), 7,94 (2H, d, J9,0Hz).

Beispiel 28

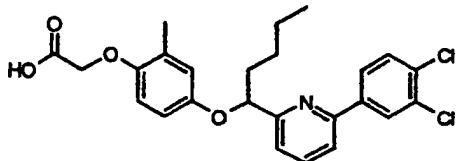
{[2-Methyl-4-(1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 419,9 [M+H]⁺, R_t 4,34 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, 7,0Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,52 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,59 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d,

J3,0Hz), 7,27 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,28 (2H, d, J8,0Hz), 7,53 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,65 (1H, t, J8,0Hz), 7,89 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 29

{[4-(1-[6-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

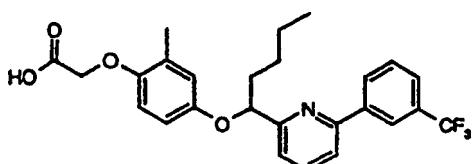


LC/MS: m/z 473,8 [M+H]⁺, R_t 4,82 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,33-1,61 (4H, m), 1,98 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,54 (2H, s), 5,20 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, d, J9,0, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J2,5Hz), 7,34 (1H, d, J8,0Hz), 7,54 (2H, d, J8,5Hz), 7,69 (1H, t, J8,0Hz), 7,83 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 8,14 (1H, d, J2,0Hz).

Beispiel 30

({2-Methyl-4-[{(1-[6-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl]pentyl)oxy]phenyl}oxy}essigsäure

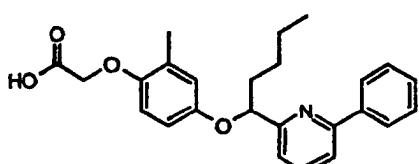


LC/MS: m/z 473,9 [M+H]⁺, R_t 4,50 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,34-1,62 (4H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,54 (2H, s), 5,22 (1H, m), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,60 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3,0Hz), 7,36 (1H, d, J7,5Hz), 7,60 (1H, m), 7,61 (1H, d, J8,0Hz), 7,67 (1H, d, 8,0Hz), 7,72 (1H, t, J8,0Hz), 8,20 (1H, d, J8,0Hz), 8,28 (1H, s).

Beispiel 31

[(2-Methyl-4-{[1-(6-phenyl-2-pyridinyl)pentyl]oxy}phenyl)oxy]essigsäure

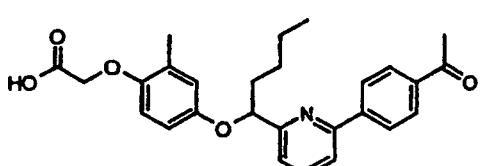


LC/MS: m/z 406,0 [M+H]⁺, R_t 4,20 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,62 (4H, m), 1,92-2,06 (2H, m), 2,18 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J7,5, 5,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,59 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,77 (1H, d, 3,0Hz), 7,30 (1H, d, 8,0Hz), 7,41 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,67 (1H, t, J8,0Hz), 8,00 (2H, m).

Beispiel 32

{[4-(1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure



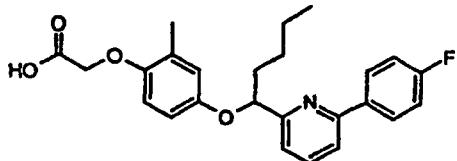
LC/MS: m/z 448,1 [M+H]⁺, R_t 3,93 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,63 (4H, m), 2,00 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,66 (3H, s),

4,53 (2H, s), 5,22 (1H, m), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,60 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3,0Hz), 7,36 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,63 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,72 (1H, t, J7,5Hz), 8,07 (2H, d, J8,5Hz), 8,12 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 33

{[4-(1-[6-(4-Fluorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl}oxy]-2-methylphenyl}oxy}essigsäure

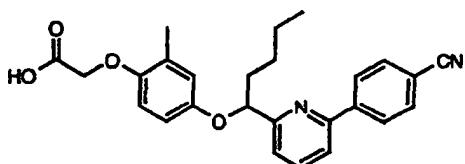


LC/MS: m/z 424,1 [M+H]⁺, R_t 4,16 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,18 (3H, s), 4,51 (2H, s), 5,19 (1H, dd, J7,5, 5,5Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,77 (1H, d, J3,0Hz), 7,16 (2H, m), 7,30 (1H, d, J7,5Hz), 7,52 (1H, d, J7,5Hz), 7,67 (1H, t, J7,5Hz), 7,98 (2H, m).

Beispiel 34

{[4-(1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl}oxy]-2-methylphenyl}oxy}essigsäure

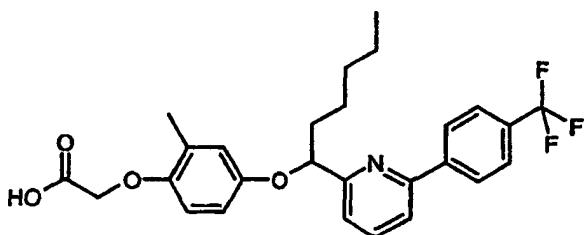


LC/MS: m/z 431,1 [M+H]⁺, R_t 4,02 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, 7,0Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J2,5Hz), 7,39 (1H, d, J7,0Hz), 7,62 (1H, d, J8,0Hz), 7,74 (1H, m), 7,77 (2H, d, J8,5Hz), 8,14 (2H, dd, J8,5Hz).

Beispiel 35

({2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}hexyl)oxy]phenyl}oxy}essigsäure



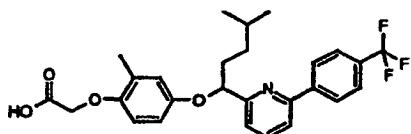
[0234] Zu einer Lösung aus Ethyl({2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}hexyl)oxy]phenyl}oxy)acetat (80 mg, 0,16 mmol) in MeOH (2 ml) und THF (2 ml) wurde bei Raumtemperatur wäßriges NaOH (2M, 1 ml, 2,0 mmol) hinzugegeben und das resultierende Gemisch für 2,5 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen DCM (20 ml) und wäßriger HCl (2M, 20 ml) aufgeteilt, die Schichten getrennt und die wäßrige mit DCM (20 ml) reextrahiert. Die vereinigte organische Lösung wurde durch eine hydrophobe Fritte geleitet und dann reduziert, was die Titelverbindung als farbloses Öl (57 mg) hervorbrachte.

LC/MS: m/z 488,3 [M+H]⁺, R_t 4,54 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J7,0Hz), 1,27-1,40 (4H, m), 1,41-1,64 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,55 (2H, s), 5,25 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,56 (1H, d, J9,0Hz), 6,60 (1H, dd, J9,0Hz, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3Hz), 7,38 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,74 (1H, t, J7,5Hz), 7,74 (2H, d, J8,0Hz), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 36

({2-Methyl-4-[(4-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}oxy]phenyl}oxy)essigsäure



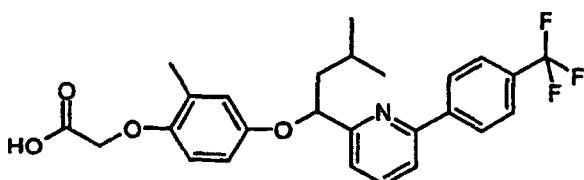
[0235] Hergestellt aus Ethyl({2-methyl-4-[(4-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}oxy]phenyl}oxy)acetat (15 mg, 0,03 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 35 verwendet wurde, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (10 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 488,1 [M+H]⁺, R_t 4,49 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,89 (3H, d, J6,5Hz), 0,90 (3H, d, J6,5Hz), 1,31-1,42 (1H, m), 1,43-1,54 (1H, m), 1,55-1,56 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,55 (2H, s), 5,26 (1H, m), 6,56 (1H, d, J9,0Hz), 6,61 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,79 (1H, d, J3,0Hz), 7,40 (1H, d, J7,5Hz), 7,63 (1H, d, J7,5Hz), 7,75 (2H, d, J8,5Hz), 7,76 (1H, m), 8,13 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 37

({2-Methyl-4-[(3-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}butyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure



[0236] Hergestellt aus Ethyl({2-methyl-4-[(3-methyl-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}butyl)oxy]phenyl}oxy)acetat (132 mg, 0,26 mmol) gemäß dem Verfahren, das für die Herstellung von Beispiel 35 verwendet wurde, um die Titelverbindung als einen blaßorangen Feststoff (124 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 474,1 [M+H]⁺, R_t 4,25 min.

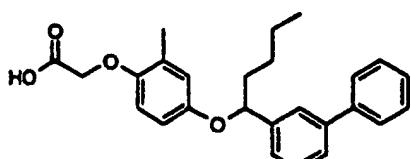
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,03 (6H, m), 1,71-2,05 (3H, m), 2,20 (3H, s), 4,55 (2H, s), 5,57 (1H, m), 6,57 (1H, d, J9,0Hz), 6,66 (1H, dd, J8,5Hz, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,47 (1H, d, J8,0Hz), 7,66 (1H, d, J8,0Hz), 7,77 (2H, d, J8,0Hz), 7,83 (1H, t, 8,0Hz), 8,16 (2H, d, J8,0Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 38–40

[0237] Eine gerührte Lösung aus Ethyl[(4-[[1-(3-Bromphenyl)pentyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]acetat (50 mg, 0,11 mmol) in DME (0,5 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,11 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na₂CO₃ (37 mg, 0,33 mmol) in Wasser (0,25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden unter Stickstoff bei 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann unter Vakuum (Genevac) reduziert. Der Rückstand wurde in dem Minimalvolumen an Methanol auf eine SPE (C18-Kartuschen) (vorbehandelt mit 1 Säulenvolumen an Methanol und dann 1 Säulenvolumen an 5% MeCN in Wasser) geladen, eluiert mit 5% MeCN in Wasser, dann MeCN gefolgt von Methanol, um das Rohprodukt zu ergeben. Weitere Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindungen hervor.

Beispiel 38

[(4-[[1-(3-Biphenylyl)pentyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

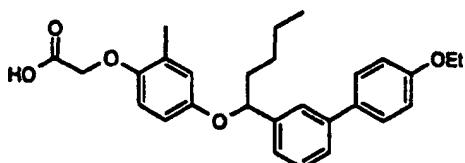


LC/MS: m/z 422,1 [M+H]⁺, R_t 4,24 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J7,0Hz), 1,29-1,42 (3H, m), 1,44-1,57 (1H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,09 (3M, s), 4,35 (2H, s), 4,99 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,46 (1H, d, J9,0Hz), 6,53 (1H, d, 9,0, 3,0Hz), 6,69 (1H, d, 3,0Hz), 7,24-7,48 (6H, m), 7,51-7,58 (3H, m).

Referenzbeispiel 39

[(4-({1-[4'-(Ethyloxy)-3-biphenylyl]pentyl}oxy)-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

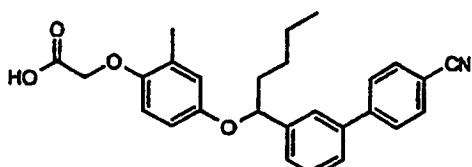


LC/MS: m/z 466,1 [M+NH₄]⁺, R_t 4,29 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J7,0Hz), 1,35 (3H, m), 1,42 (3H, t, J7,0Hz), 1,46-1,58 (1H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,10 (3H, s), 4,05 (2H, q, J7,0Hz), 4,38 (2H, s), 4,98 (1H, dd, J8,0, 5,5Hz), 6,47 (1H, d, J9,0Hz), 6,54 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,70 (1H, d, J2,5Hz), 6,93 (2H, d, J9,0Hz), 7,23 (1H, d, J7,5Hz), 7,32 (1H, t, J7,5Hz), 7,40 (1H, d, J7,5Hz), 7,47 (2H, d, J9,0Hz), 7,49 (1H, m).

Beispiel 40

[(4-{{1-(4'-Cyano-3-biphenylyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS: m/z 447,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,20 min.

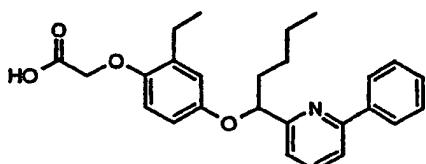
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, 7,0Hz), 1,36 (3H, m), 1,45-1,57 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,11 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,02 (1H, dd, J8,0, 8,0Hz), 6,48 (1H, d, J9,0Hz), 6,52 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,70 (1H, d, J2,5Hz), 7,34-7,47 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,62 (2H, d, J8,0Hz), 7,68 (2H, d, J8,0Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 41–45

[0238] Eine gerührte Lösung aus Ethyl-[(4-{{1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-ethylphenyl)oxy]acetat (50 mg, 0,11 mmol) in DME (0,5 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,11 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na₂CO₃ (37 mg, 0,33 mmol) in Wasser (0,25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden unter Stickstoff bei 70°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Vakuum (Genevac) reduziert. Der Rückstand wurde in dem Minimalvolumen an Methanol auf eine SPE (C18-Kartusche) (vorbehandelt mit 1 Säulenvolumen Methanol und dann 1 Säulenvolumen 5% MeCN in Wasser) geladen, eluiert mit 5% MeCN in Wasser, dann in MeCN gefolgt von Methanol, um das Rohprodukt zu ergeben. Weitere Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC brachte die Titelverbindung hervor.

Beispiel 41

[(2-Ethyl-4-{{1-(6-phenyl-2-pyridinyl)pentyl}oxy}phenyl)oxy]essigsäure



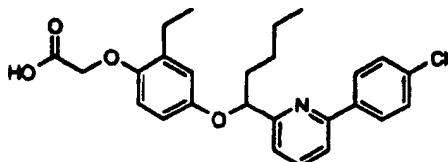
LC/MS: m/z 420,2 [M+H]⁺, R_t 4,33 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,5Hz), 1,07 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,62 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,51 (2H, q, J7,5Hz), 4,37 (2H, s), 5,21 (1H, m), 6,48 (1H, d, J9,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,76 (1H, dd, J9,0,

3,0Hz), 7,28 (1H, d, J7,5Hz), 7,40 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,53 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, t, J7,5Hz), 7,99 (2H, m).

Beispiel 42

{[4-(1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-ethylphenyl}essigsäure

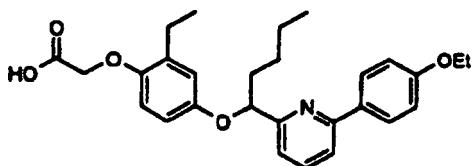


LC/MS: m/z 454,1 [M+H]⁺, R_t 4,55 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,5Hz), 1,10 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,55 (2H, q, J7,5Hz), 4,45 (2H, s), 5,20 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,51 (1H, d, J9,0Hz), 6,56 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3,0Hz), 7,30 (1H, d, J7,5Hz), 7,44 (2H, d, J8,5Hz), 7,52 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, t, J7,5Hz), 7,95 (2H, d, J8,5Hz).

Referenzbeispiel 43

{2-Ethyl-4-[(1-{6-[4-(ethyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

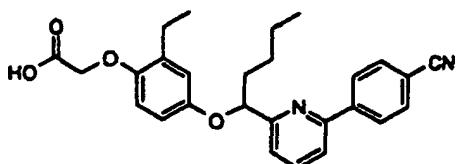


LC/MS: m/z 464,2 [M+H]⁺, R_t 4,39 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,0Hz), 1,08 (3H, t, J7,5Hz), 1,44 (3H, t, J7,0Hz), 1,32-1,61 (4H, m), 1,98 (2H, m), 2,53 (2H, q, J7,5Hz), 4,09 (2H, q, J7,0Hz), 4,41 (2H, s), 5,19 (1H, dd, J7,5, 5,0Hz), 6,49 (1H, d, J9,0Hz), 6,56 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,77 (1H, d, J3,0Hz), 6,98 (2H, d, J9,0Hz), 7,22 (1H, d, J7,5Hz), 7,47 (1H, d, J7,5Hz), 7,59 (1H, t, J7,5Hz), 7,94 (2H, d, J9,0Hz).

Beispiel 44

{[4-(1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-ethylphenyl}essigsäure

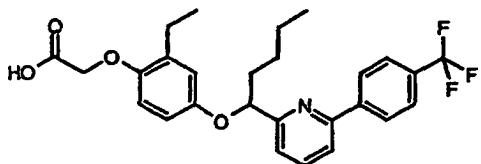


LC/MS: m/z 445,0 [M+H]⁺, R_t 4,09 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t, J7,0Hz), 1,09 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,62 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,54 (2H, q, J7,5Hz), 4,43 (2H, s), 5,21 (1H, dd, J6,0Hz), 6,50 (1H, d, J9,0Hz), 6,54 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J2,5Hz), 7,38 (1H, d, J8,0Hz), 7,60 (1H, d, J8,0Hz), 7,71 (1H, t, J8,0Hz), 7,70 (2H, d, J8,5Hz), 8,13 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 45

({2-Ethyl-4-[{(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure

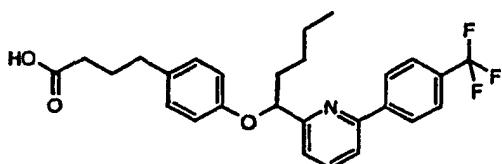


LC/MS: m/z 488,1 [M+H]⁺, R_t 4,51 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,0Hz), 1,13 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,63 (4H, m), 2,00 (2H, m), 2,59 (2H, q, J7,5Hz), 4,52 (2H, s), 5,23 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,80 (1H, d, J3,0Hz), 7,37 (1H, d, J8,0Hz), 7,61 (1H, d, J8,0Hz) 7,61 (1H, d, J8,0Hz), 7,72 (1H, t, J8,0Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 46

4-{4-[(1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}butansäure



[0239] Zu einer gerührten Lösung aus 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-{4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}butanoat (42 mg, 0,07 mmol) in THF wurde bei Raumtemperatur TRAF (70 µl einer 0,1M Lösung in THF, 0,07 mmol) zugetropft und das Gemisch für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zusätzliches TBAF (35 µl einer 1,0 M-Lösung in THF, 0,04 mmol) wurde dann hinzugegeben und das Gemisch für 17,5 Stunden bei Raumtemperatur zum Röhren stehengelassen. Das Gemisch wurde dann unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand durch SPE (Kieselsäure, 1 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 25:1 bis 0:1), dann EtOAc:MeOH (Gradient 10:1 bis 0:1), aufgereinigt, um ein Rohprodukt zu ergeben, das ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (6,4 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 472,15 [M+H]⁺, R_t 4,21 min.

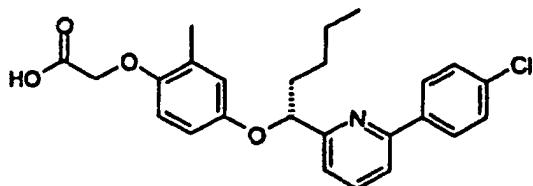
¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, 7,0Hz), 1,34-1,61 (4H, m), 1,80 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,22 (2H, t, 7,5Hz), 2,51 (2H, t, 7,5Hz), 5,29 (1H, dd, 7,0, 6,0Hz), 6,79 (2H, d, 9,0Hz), 7,00 (2H, d, 9,0Hz), 7,40 (1H, dd, J7,0, 1,5Hz), 7,75-7,85 (4H, m), 8,23 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 47–50

[0240] Ethyl-[-(4-{-[(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (50 mg, 0,11 mmol) wurde in DME (0,50 ml) aufgelöst und dann mit der entsprechenden Boronsäure (0,15 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,01 mmol) und dann einer Lösung aus Na₂CO₃ (36,5 mg, 0,34 mmol) in Wasser (0,25 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann unter Stickstoff gesetzt und für 18 Stunden bei 70°C erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum (Genevac) entfernt und der Rückstand unter Verwendung der OPTIX-SPE (C18-Kartusche, 5 g), eluiert mit 10–95% MeCN (+0,05% HCOOH) in H₂O (+0,01% HCOOH), über 15 min aufgereinigt, um das gewünschte Produkt hervorzubringen, das, falls angebracht, ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde.

Beispiel 47

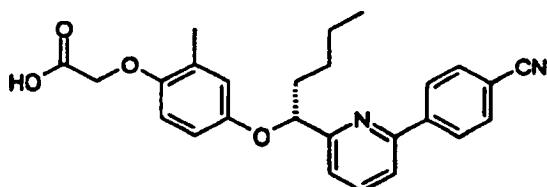
{[4-((1R)-1-[6-(4-Chlorophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 25 beschrieben.

[0241] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 6,6 min (> 99%ee).

Beispiel 48

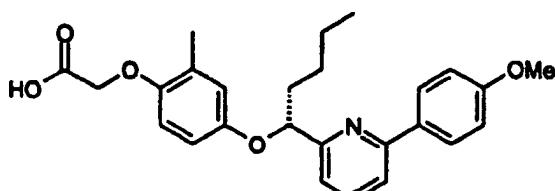
{[4-((1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 34 beschrieben.

[0242] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 9,8 min (98,9%ee).

Referenzbeispiel 49

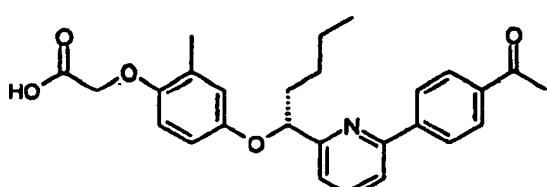
(2-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl)essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 26 beschrieben.

[0243] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 7,5 min (98,5%ee).

Referenzbeispiel 50

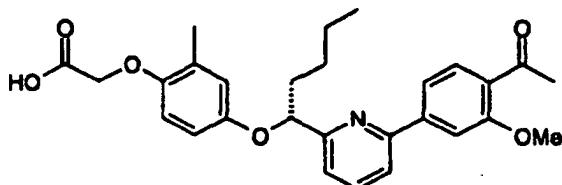
{[4-((1R)-1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 32 beschrieben.

[0244] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 9,5 min (99,3%ee).

Referenzbeispiel 51

{[4-[((1R)-1-{6-[4-Acetyl-3-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]-2-methylphenyl}oxy]essigsäure



[0245] Ethyl[(4-{{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (50 mg, 0,11 mmol) wurden in DME (0,76 ml) aufgelöst und dann mit 1-[2-(Methyoxy)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethanon (41 mg, 0,15 mmol) gefolgt von Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,01 mmol) und dann einer Lösung von Na₂CO₃ (49 mg, 0,46 mmol) in Wasser (0,42 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann unter Stickstoff gesetzt und für 18 h bei 80°C erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter Vakuum (Genevac) entfernt und der Rückstand durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl (39 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 478,1 [M+H]⁺, R_t 4,04 min.

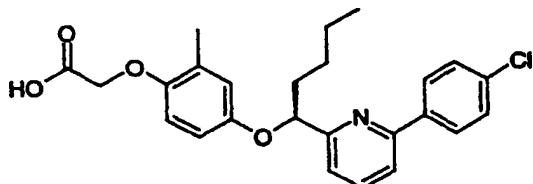
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,44 (2H, m), 1,44-1,61 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,22 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,58 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,78 (1H, d, J2,5Hz), 7,36 (1H, d, J7,5Hz), 7,55 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 7,61 (1H, d, J7,5Hz), 7,71 (1H, t, J7,5Hz), 7,71 (1H, d, J1,5Hz), 7,85 (1H, d, J8,0Hz).

Allgemeine Verfahren für Beispiele 52–55

[0246] Die folgenden Verbindungen wurden wie für Beispiele 47–50 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme daß von Ethyl[(4-{{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat ausgegangen wurde.

Beispiel 52

{[4-{{(1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure

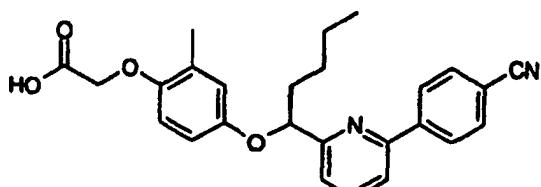


LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 25 beschrieben.

[0247] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 8,0 min (92,9%ee).

Beispiel 53

{[4-{{(1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure

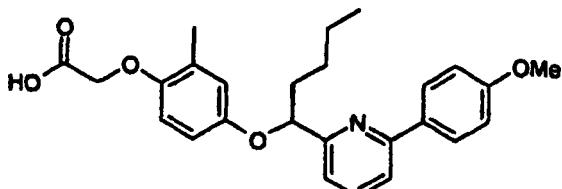


LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 34 beschrieben.

[0248] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 12,4 min (95,9%ee).

Referenzbeispiel 54

{2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

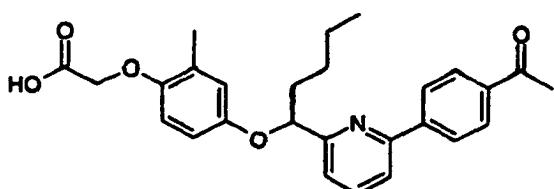


LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 26 beschrieben.

[0249] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 8,6 min (95,1%ee).

Referenzbeispiel 55

{[4-((1S)-1-(6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl)pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

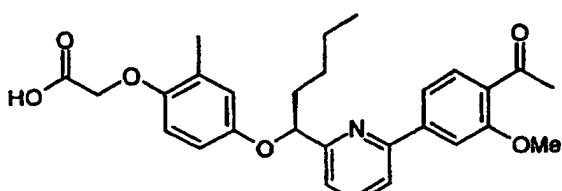


LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 32 beschrieben.

[0250] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 15% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 11,9 min (99,6%ee).

Referenzbeispiel 56

{[4-((1S)-1-{6-[4-Acetyl-3-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure



[0251] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Beispiel 51 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl[(4-[(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy)-2-methylphenyl]acetat (50 mg, 0,11 mmol), um die Titelverbindung (27 mg) zu ergeben.

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 51 beschrieben.

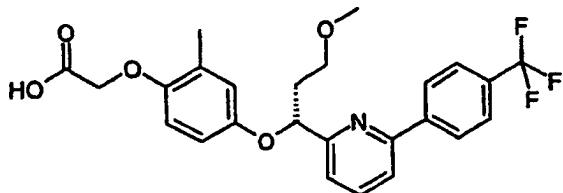
Allgemeines Verfahren für die Beispiele 57–58

[0252] Eine gerührte Lösung aus Bromidethyl[(4-[(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl]oxy)-2-methylphenyl]acetat (50 mg, 0,11 mmol) in DME (0,75 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,15 mmol) gefolgt von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na_2CO_3 (48 mg, 0,46 mmol) in Wasser (0,42 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h unter Stickstoff auf 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann unter Vakuum (Genevac) reduziert. Der Rückstand wurde dann unter Verwendung der OPTIX-SPE (C18-Kartusche, 5 g), eluiert mit 20–75% (oder 20–60%) MeCN (+0,05% $\text{HCO}-\text{OH}$) in H_2O (+0,01% HCOOH) über 20 min, aufgereinigt, was die gewünschten Zielmoleküle hervorbrachte,

die, falls angebracht, ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurden.

Beispiel 57

({2-Methyl-4-[((1R)-3-(methyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}propyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure

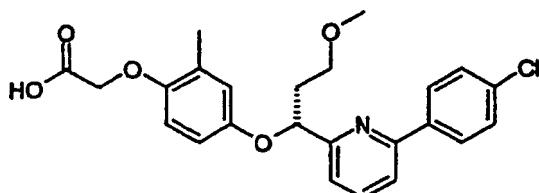


LC/MS: m/z 476,2 [M+H]⁺, R_t 3,83 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,19 (3H, s), 2,17-2,28 (1H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,58 (1H, m), 3,68 (1H, m), 4,51 (2H, br s), 5,39 (1H, dd, J9,0, 4,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,60 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,78 (1H, d, J3,0Hz), 7,37 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,72 (2H, d, J8,0Hz), 7,72 (1H, t, J7,5Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 58

[4-{{(1R)-1-[6-(4-Chlorophenyl)-2-pyridinyl]-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure



LC/MS: m/z 442,2 [M+H]⁺, R_t 3,84 min.

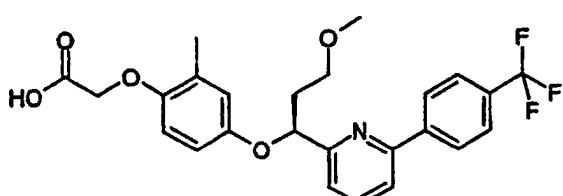
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 2,18 (3H, s), 2,14-2,26 (1H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,57 (1H, m), 3,67 (1H, m), 4,51 (2H, br s), 5,36 (1H, dd, J9,0, 4,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,59 (1H, dd, J9,0, 2,5Hz), 6,78 (1H, d, J2,5Hz), 7,32 (1H, d, J8,0Hz), 7,43 (2H, d, J8,5Hz), 7,55 (1H, d, J8,0Hz), 7,68 (1H, t, J8,0Hz), 7,96 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 59–60

[0253] Die folgenden Verbindungen wurden wie für Beispiele 57–58 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, daß von Ethyl[(4-{{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat ausgegangen wurde.

Beispiel 59

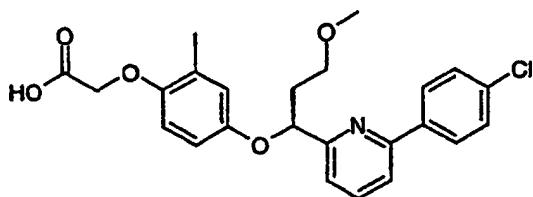
({2-Methyl-4-[((1S)-3-(methyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}propyl)oxy]phenyl}oxy)essigsäure



LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 57 beschrieben.

Beispiel 60

[{4-[(1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-3-(methyloxy)propyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure



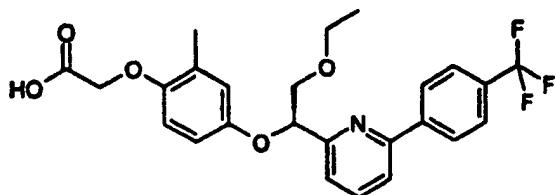
LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 58 beschrieben.

Allgemeines Verfahren für Beispiele 61–65

[0254] Eine gerührt Lösung von Ethyl[{(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl]oxy}-2-methylphenyl]acetat (50 mg, 0,11 mmol) in DME (0,50 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,15 ml) gefolgt von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0,01 mmol) und einer Lösung aus Na_2CO_3 (37 mg, 0,35 mmol) in Wasser (0,25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h unter Stickstoff bei 70°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und für 7 h bei Raumtemperatur gerührt. LC/MS-Analyse zeigte ein Gemisch der gewünschten Säure und des Ethylacetats an, somit wurden MeOH (1 ml), THF (1 ml) und wäßriges Natriumhydroxid (2M, 1 ml) hinzugegeben und das Gemisch für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde dann durch die Zugabe von wäßrigem HCl (2N, 2 ml) abgeschreckt und die Lösungsmittel unter Vakuum (Genevac) entfernt. Der Rückstand wurde dann in MeCN:H₂O (1:2, 1,8 ml) aufgelöst und auf eine SPE (C18-Kartusche, 5 g) aufgetragen, die mit 2 Säulenvolumina an MeOH vorbehandelt und dann mit 20% MeCN (+0,05% HCOOH) in H₂O (+0,01% HCOOH) äquilibriert worden ist. Elution mit 20–75% (oder 20–60%) MeCN (+0,05% HCOOH) in H₂O (+0,01% HCOOH) über 20 min brachte die gewünschten Zielmoleküle hervor, die, wo angebracht, ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurden.

Beispiel 61

{4-[((1R)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure



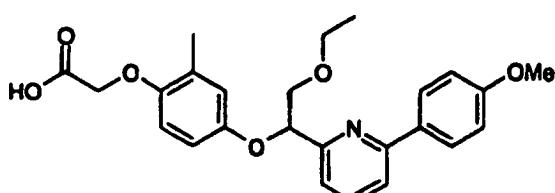
LC/MS: m/z 476,1 [M+H]⁺, R_t 4,01 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J7,0Hz), 2,20 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,98 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,53 (2H, s), 5,45 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,83 (1H, d, J3,0Hz), 7,42 (1H, d, J8,0Hz), 7,65 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 7,74 (1H, t, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

[0255] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiracel OJ), eluiert mit 20% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 9,5 min (99,9%ee).

Referenzbeispiel 62

{4-[((1R)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure



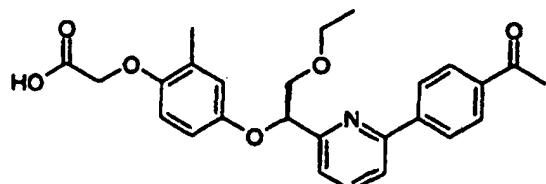
LC/MS: m/z 438,2 [M+H]⁺, R_t 3,70 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,51 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,5, 3,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,00 (2H, d, J9,0Hz), 7,29 (1H, d, J8,0Hz), 7,54 (1H, d, J8,0Hz), 7,65 (1H, t, J8,0Hz), 7,97 (2H, d, J9,0Hz).

[0256] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 13,9 min (99,9%ee).

Referenzbeispiel 63

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

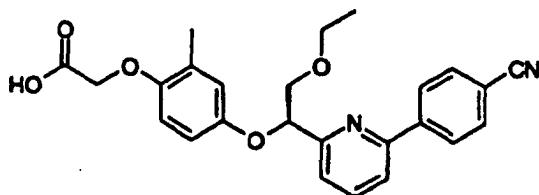


LC/MS: m/z 450,1 [M+H]⁺, R_t 3,45 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,99 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,52 (2H, s), 5,45 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,83 (1H, d, J3,0Hz), 7,41 (1H, d, J7,5Hz), 7,67 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,73 (1H, t, J7,5Hz), 8,07 (2H, d, J8,5Hz), 8,13 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 64

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

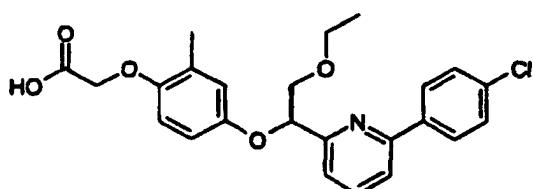


LC/MS: m/z 433,2 [M+H]⁺, R_t 3,64 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,51 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,44 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, d, J7,5Hz), 7,75 (1H, t, J7,5Hz), 7,77 (2H, d, J8,5Hz), 8,15 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 65

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-Chlorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS: m/z 442,1 [M+H]⁺, R_t 3,95 min.

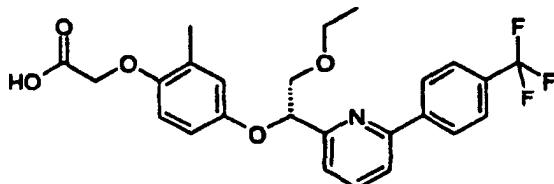
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,52 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,37 (1H, d, J7,5Hz), 7,44 (2H, d, J8,5Hz), 7,57 (1H, d, J7,5Hz), 7,69 (1H, t, J7,5Hz), 7,96 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 66–70

[0257] Die folgenden Verbindungen wurden wie für Beispiele 61–65 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, daß von Ethyl[[(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-3-(methyloxy)propyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]acetat ausgegangen wurde.

Beispiel 66

({4-[((1S)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

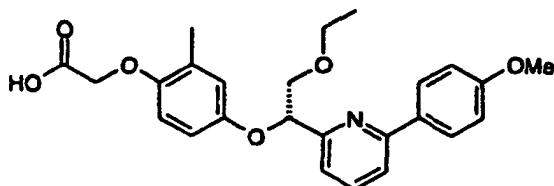


LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 61 beschrieben.

[0258] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiracel OJ), eluiert mit 20% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 13,5 min (> 99,9%ee).

Referenzbeispiel 67

({4-[((1S)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

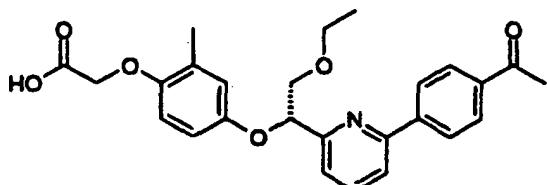


LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 62 beschrieben.

[0259] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 10% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, $f = 1,0$ ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 16,2 min (> 99,9%ee).

Referenzbeispiel 68

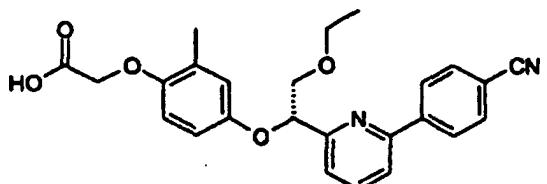
[(4-[((1S)-1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 63 beschrieben.

Beispiel 69 (Verfahren A)

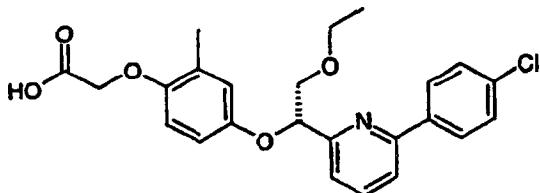
[(4-[((1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 64 beschrieben.

Beispiel 70

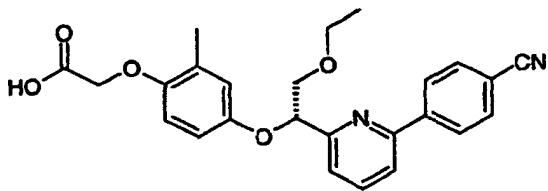
[(4-{[(1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 65 beschrieben.

Beispiel 69 (Verfahren B)

[(4-{[(1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



[0260] Ethyl[(4-{[(1S)-1-[6-(4-cyanophenyl))-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (0,886 g) wurde in THF (8,8 ml) aufgelöst. Wasser (8,8 ml) und wäßriges 2M NaOH (1,8 ml) wurden hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von wäßrigem 2M HCl auf pH 1 angesäuert und mit EtOAc (2×10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (729 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 433,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, R_t 3,57 min.

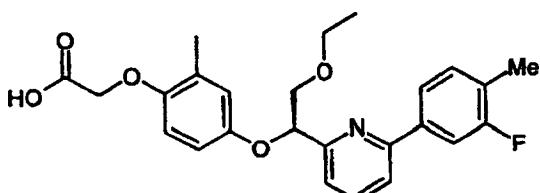
^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, J 7,0Hz), 2,21 (3H, s), 3,63 (2H, m), 3,92 (1H, dd, J 11,0, 7,0Hz), 3,99 (1H, dd, J 11,0, 3,0Hz), 4,56 (2H, s), 5,45 (1H, dd, J 7,0, 3,0Hz), 6,57 (1H, d, J 9,0Hz), 6,65 (1H, dd, J 9,0, 3,0Hz), 6,84 (1H, d, J 3,0Hz), 7,45 (1H, d, J 7,5Hz), 7,67 (1H, d, J 7,5Hz), 7,77 (1H, t, J 7,5Hz), 7,78 (2H, d, J 8,5Hz), 8,17 (2H, d, J 8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 71–84

[0261] Ein Gemisch aus der Boronsäure (oder Ester) (0,09 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,5 mg, 0,006 mmol) in einem 8 ml Testgefäß innerhalb eines Treibhauses wurde mit Stickstoff gereinigt und dann mit einer Lösung von Ethyl[(4-{[(1R)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (30 mg, 0,068 mmol) in DME (1,5 ml) und dann mit wäßrigem Na_2CO_3 (1M, 1,0 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde unter starkem Rühren für 2 h auf 60°C und dann für weitere 3 h bei 80°C erhitzt. Das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und dann das Lösungsmittel in einer Genevac verdampft. Der Rückstand wurde vorsichtig mit wäßrigem HCl (2M, 1,5 ml) behandelt und das Produkt dann in DCM (2×3 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Lösung wurde eingedampft und das Produkt entweder durch massengerichtete Autoprep-HPLC oder unter Verwendung der Optix (C18-SPE) aufgereinigt.

Beispiel 71

{[4-{[(1R)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

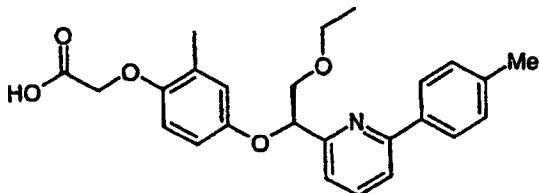


LC/MS: m/z 440,3 [M+H]⁺, R_t 3,86 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,98 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,52 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,27 (1H, dd, J8,0, 8,0Hz), 7,35 (1H, d, J7,5Hz), 7,56 (1H, d, J7,5Hz), 7,68 (1H, t, J7,5Hz), 7,67 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 7,71 (1H, dd, J11,0, 1,5Hz).

Beispiel 72

{[4-((1R)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

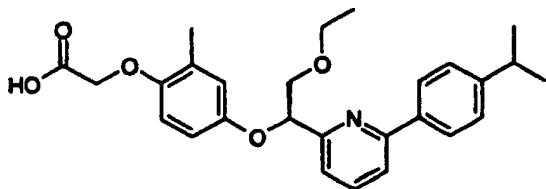


LC/MS: m/z 422,4 [M+M]⁺, R_t 3,75 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,17 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,47 (2H, s), 5,44 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,52 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,28 (2H, d, J8,0Hz), 7,32 (1H, d, J7,5Hz), 7,56 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, t, J7,5Hz), 7,90 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 73

{(4-[(1R)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(1-methylethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl}essigsäure

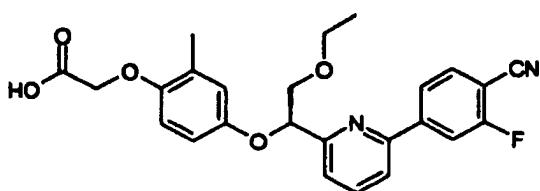


LC/MS: m/z 450,4 [M+H]⁺, R_t 4,04 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 1,29 (6H, d, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 2,97 (1H, sept, J7,0Hz), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,98 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,50 (2H, s), 5,45 (1H, dd, J7,5, 3,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,33 (3H, m), 7,57 (1H, d, J7,5Hz), 7,66 (1H, t, J7,5Hz), 7,93 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 74

[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-3-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl]essigsäure

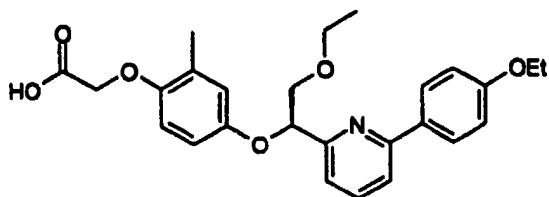


LC/MS: m/z 451,3 [M+H]⁺, R_t 3,63 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,50 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,5Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,61 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,80 (1H, d, J3,0Hz), 7,47 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, d, J7,5Hz), 7,71 (1H, dd, J8,0, 7,0Hz), 7,76 (1H, t, J7,5Hz), 7,91 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 7,96 (1H, dd, J10,5, 1,5Hz).

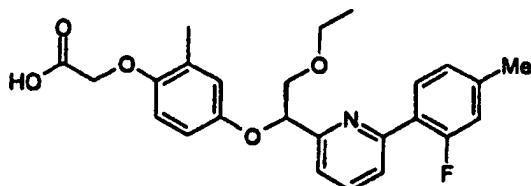
Referenzbeispiel 75

{[4-((1R)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(ethyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 452,4 [M+H]⁺, R_t 3,71 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 1,45 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,09 (2H, q, J7,0Hz), 4,49 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 6,99 (2H, d, J9,0Hz), 7,29 (1H, d, J7,5Hz), 7,52 (1H, d, J7,5Hz), 7,64 (1H, t, J7,5Hz), 7,94 (2H, d, J9,0Hz).

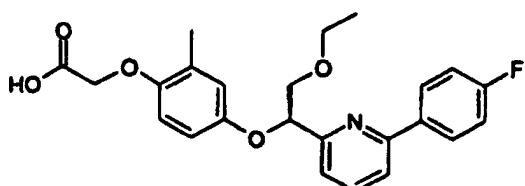
Beispiel 76

{[4-((1R)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 440,3 [M+H]⁺, R_t 3,80 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,20 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,96 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,53 (2H, s), 5,44 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,56 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,83 (1H, d, J3,0Hz), 6,98 (1H, d, J13,0Hz), 7,08 (1H, d, J8,0Hz), 7,35 (1H, dd, J7,0, 1,5Hz), 7,62-7,71 (2H, m), 7,90 (1H, t, J8,0Hz).

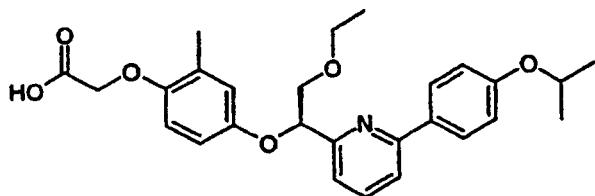
Beispiel 77

{[4-((1R)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(4-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy)-2-methylphenyl}oxy)essigsäure

LC/MS: m/z 426,3 [M+H]⁺, R_t 3,67 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,49 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,52 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,16 (2H, dd, J8,5, 8,5Hz), 7,35 (1H, d, J8,0Hz), 7,55 (1H, d, J8,0Hz), 7,68 (1H, t, J8,0Hz), 7,99 (2H, dd, J8,5, 6,0Hz).

Referenzbeispiel 78

[(4-{{(1R)-2-(Ethyloxy)-1-(6-{4-((1-methylethyl)oxy]phenyl}-2-pyridinyl)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

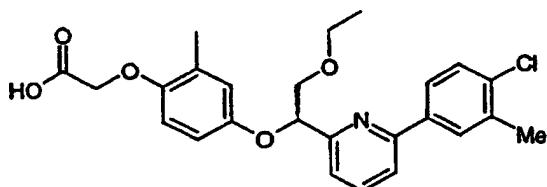


LC/MS: m/z 466,4 [M+H]⁺, R_t 3,86 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 1,37 (6H, d, J6,0Hz), 2,18 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,49 (2H, s), 4,63 (1H, sept, J6,0Hz), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,0Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 6,98 (2H, d, J9,0Hz), 7,28 (1H, d, J8,0Hz), 7,52 (1H, d, J8,0Hz), 7,64 (1H, t, J8,0Hz), 7,94 (2H, d, J9,0Hz).

Beispiel 79

[(4-{{(1R)-1-[6-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

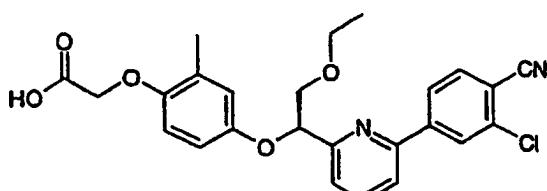


LC/MS: m/z 456,3 [M+H]⁺, R_t 4,06 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,89 (1H, dd, J11,0, 7,5Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,51 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,5, 3,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,35 (1H, d, J7,5Hz), 7,43 (1H, d, J8,5Hz), 7,56 (1H, d, J7,5Hz), 7,68 (1H, t, J7,5Hz), 7,75 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,89 (1H, d, J2,0Hz).

Beispiel 80

[(4-{{(1R)-1-[6-(3-Chlor-4-cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

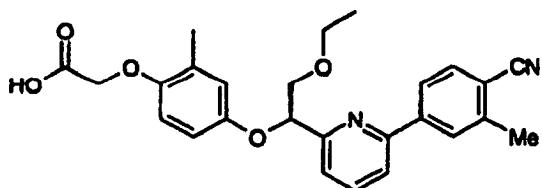


LC/MS: m/z 467,2 [M+H]⁺, R_t 3,76 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,51 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,5Hz), 6,53 (1H, d, J9,0Hz), 6,61 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,47 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, d, J7,5Hz), 7,76 (1H, t, J7,5Hz), 7,76 (1H, d, J8,0Hz), 8,01 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 8,23 (1H, d, J1,5Hz).

Beispiel 81

[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

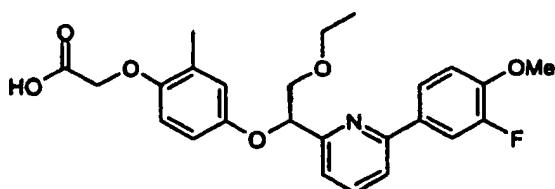


LC/MS: m/z 447,3 [M+H]⁺, R_t 3,65 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,97 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,50 (2H, s), 5,44 (1H, dd, J7,0, 3,5Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,43 (1H, d, J7,5Hz), 7,63 (1H, d, J7,5Hz), 7,70 (1H, d, J8,0Hz), 7,73 (1H, t, J7,5Hz), 7,89 (1H, dd, J8,0, 1,0Hz), 7,99 (1H, d, J1,0Hz).

Referenzbeispiel 82

({4-[((1R)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[3-fluor-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

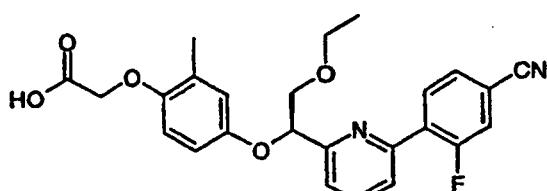


LC/MS: m/z 456,3 [M+H]⁺, R_t 3,63 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,95 (3H, s), 3,94-3,99 (1H, m), 4,52 (2H, s), 5,42 (1H, dd, J7,5, 3,0Hz), 6,54 (1H, d, J9,0Hz), 6,63 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,82 (1H, d, J3,0Hz), 7,04 (1H, dd, J8,5, 8,5Hz), 7,32 (1H, d, J7,5Hz), 7,53 (1H, d, J7,5Hz), 7,66 (1H, t, J7,5Hz), 7,74 (1H, bd, J8,5Hz), 7,82 (1H, dd, J13,0, 2,0Hz).

Beispiel 83

[(4-[(1R)-1-[6-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

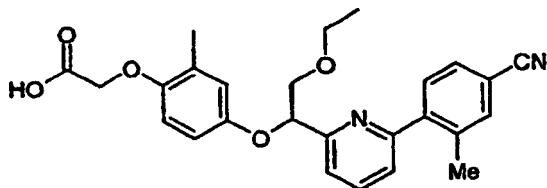


LC/MS: m/z 451,39 [M+H]⁺, R_t 3,56 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J7,0Hz), 2,19 (3H, s), 3,61 (2H, m), 3,90 (1H, dd, J 11,0, 7,0Hz), 3,96 (1H, dd, J11,0, 3,5Hz), 4,52 (2H, s), 5,43 (1H, dd, J7,0, 3,5Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,81 (1H, d, J3,0Hz), 7,44-7,51 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 7,71-7,79 (2H, m), 8,21 (1H, t, J8,0Hz).

Beispiel 84

[{(1R)-1-[6-(4-Cyano-2-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy]-2-methylphenyl]essigsäure



LC/MS: m/z 447,3 [M+H]⁺, R_t 3,49 min.

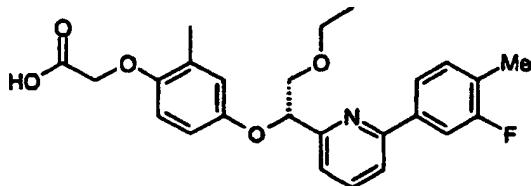
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t, J7,0Hz), 2,18 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,59 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,44 (1H, dd, J5,0, 5,0Hz), 6,55 (1H, d, J9,0Hz), 6,62 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,79 (1H, d, J3,0Hz), 7,29 (1H, d, J7,5Hz), 7,47 (1H, d, J7,5Hz), 7,48 (1H, d, J8,5Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,76 (1H, t, J7,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 85–98

[0262] Die folgenden Verbindungen wurden wie für Beispiele 71–84 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, daß von Ethyl[(4-{(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)-2-(ethyloxy)ethyl}oxy)-2-methylphenyl]acetatbromid ausgegangen wurde.

Beispiel 85

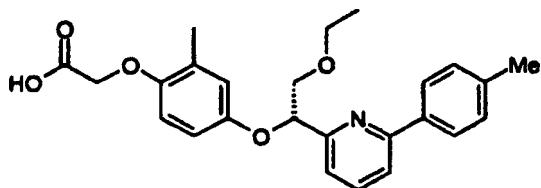
{[4-{(1S)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl}oxy]-2-methylphenyl]essigsäure



LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 71 beschrieben.

Beispiel 86

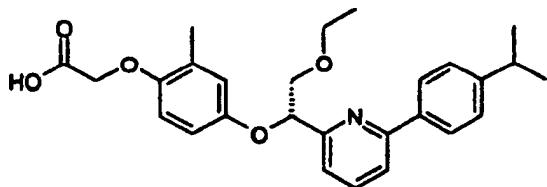
{[4-{(1S)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl}oxy]-2-methylphenyl]essigsäure



LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 72 beschrieben.

Beispiel 87

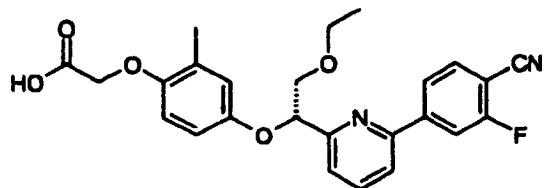
({4-{(1S)-2-(Ethyloxy)-1-[6-[4-(1-methylethyl)phenyl]-2-pyridinyl]ethyl}oxy}-2-methylphenyl)essigsäure



LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 73 beschrieben.

Beispiel 88

[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-3-fluorphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 74 beschrieben.

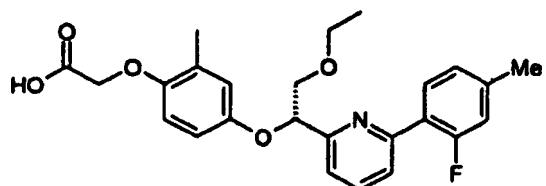
Beispiel 89

{[4-((1S)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(ethyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 75 beschrieben.

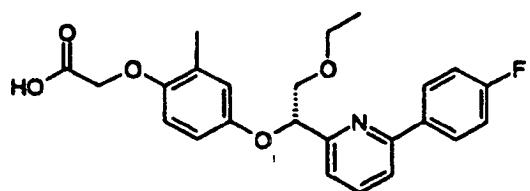
Beispiel 90

{[4-((1S)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 76 beschrieben.

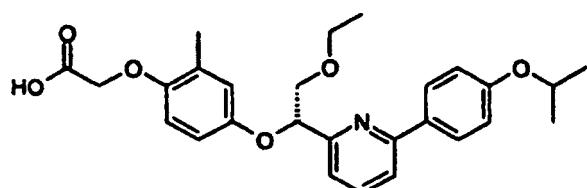
Beispiel 91

{[4-((1S)-2-(Ethyloxy)-1-[6-(4-fluorophenyl)-2-pyridinyl]ethyl)oxy]-2-methylphenyl]oxy}essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 77 beschrieben.

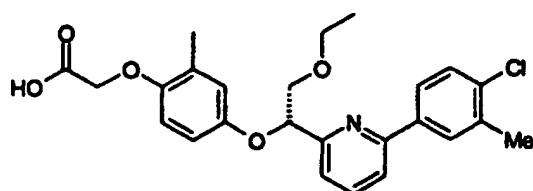
Referenzbeispiel 92

[(4-[(1S)-2-(Ethyloxy)-1-(6-{4-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-2-pyridinyl)ethyl]oxy)-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 78 beschrieben.

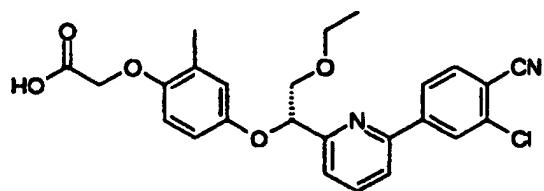
Beispiel 93

[(4-{[(1S)-1-[6-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 79 beschrieben.

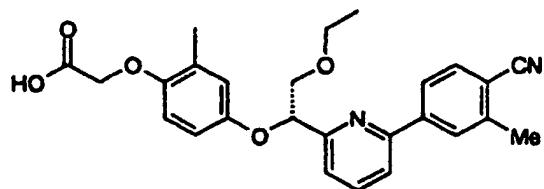
Beispiel 94

[(4-{[(1S)-1-[6-(3-Chlor-4-cyanophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 80 beschrieben.

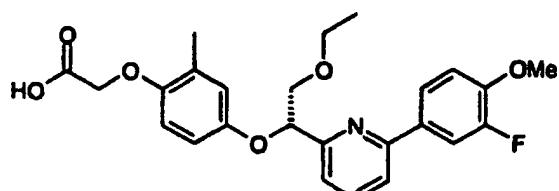
Beispiel 95

[(4-{[(1S)-1-[6-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 81 beschrieben.

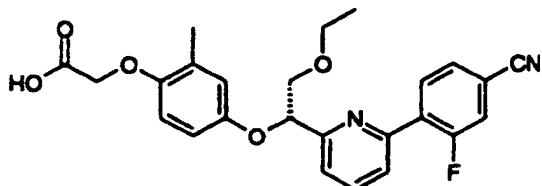
Referenzbeispiel 96

({4-[((1S)-2-(Ethyloxy)-1-{6-[3-fluor-4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 82 beschrieben.

Beispiel 97

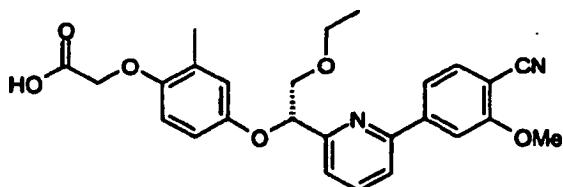
[(4-[(1S)-1-[6-(4-Cyano-2-fluorphenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 83 beschrieben.

Referenzbeispiel 98

[(4-[(1S)-1-{6-[4-Cyano-3-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}-2-(ethyloxy)ethyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure



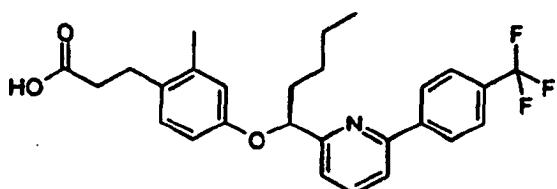
LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 84 beschrieben.

Allgemeines Verfahren für Beispiele 99–103

[0263] Eine gerührte Lösung aus Ethyl-3-(4-[(1S)-1-(6-brom-2-pyridinyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)propanoat (76 mg, 0,17 mmol) in DME (1,2 ml) wurde mit der entsprechenden Arylboronsäure (0,23 mmol) gefolgt von einer Lösung aus Na_2CO_3 (74 mg, 0,70 mmol) in Wasser (0,7 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 21 h unter Stickstoff bei 73°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann unter Vakuum (Genvac) reduziert. Der Rückstand wurde dann mit THF (2 ml), MeOH (2 ml) gefolgt von wäßrigem NaOH (2N, 2 ml) behandelt und das resultierende Gemisch für 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden dann unter Vakuum entfernt und der Rückstand unter Verwendung der OPTIX-SPE (C18-Kartusche, 5 g), eluiert mit 25–100% MeCN (+0,05% HCOOH) in H_2O (+0,01% HCOOH) über 18 min, aufgereinigt, um das gewünschte Produkt hervorzubringen, das, falls angebracht, ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde.

Beispiel 99

3-{2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



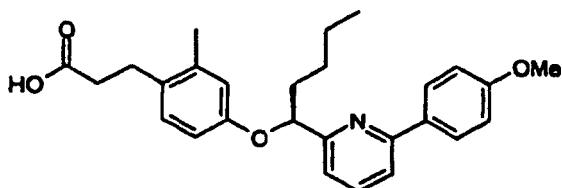
LC/MS: m/z 472,2 [M+H] $^+$, R_t 4,26 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J 7,5Hz), 1,34-1,45 (2H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,83 (2H, m), 5,28 (1H, dd, J 7,5, 5,5Hz), 6,64 (1H, dd, J 8,5, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J 2,5Hz), 6,95 (1H, d, J 8,5Hz), 7,38 (1H, d, J 7,5Hz), 7,62 (1H, d, J 7,5Hz), 7,72 (1H, t, J 7,5Hz), 7,75 (2H, d, J 8,5Hz), 8,14 (2H, d, J 8,5Hz).

[0264] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralpak AD), eluiert mit 20% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 7,5 min (94%ee).

Referenzbeispiel 100

3-({2-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(methyoxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



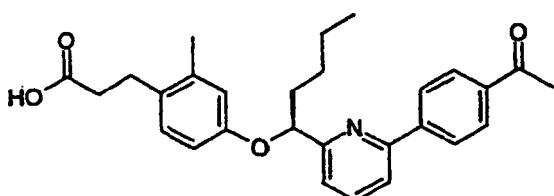
LC/MS: m/z 434,3 [M+M]⁺, R_t 4,05 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,44 (2H, m), 1,44-1,64 (2H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,54 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,25 (1H, dd, J8,0, 4,5Hz), 6,65 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J2,5Hz), 6,94 (1H, d, J8,5Hz), 7,02 (2H, d, J9,0Hz), 7,25 (1H, d, J8,0Hz), 7,51 (1H, d, J8,0Hz), 7,63 (1H, t, J8,0Hz), 7,98 (2H, d, J0,0Hz).

[0265] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiralcel OD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 254 nm, R_t 22,2 min (97%ee).

Referenzbeispiel 101

3-[4-((1S)-1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure

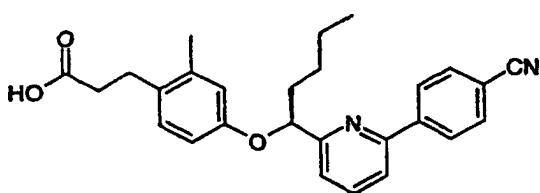


LC/MS: m/z 446,3 [M+H]⁺, R_t 3,93 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,94-2,09 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,82 (2H, m), 5,29 (1H, dd, J7,5, 5,5Hz), 6,64 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,77 (1H, d, J2,5Hz), 6,95 (1H, d, J8,5Hz), 7,37 (1H, d, J7,5Hz), 7,64 (1H, d, J7,5Hz), 7,71 (1H, t, J7,5Hz), 8,08 (2H, d, J8,5Hz), 8,14 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 102

3-[4-((1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure

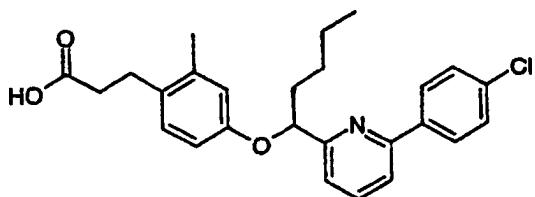


LC/MS: m/z 429,3 [M+H]⁺, R_t 3,97 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,43 (2H, m), 1,43-1,63 (2H, m), 1,94-2,07 (2H, m), 2,54 (2H, m), 2,82 (2H, m), 5,27 (1H, m), 6,62 (1H, d, J8,5, 2,5Hz), 6,75 (1H, d, J2,5Hz), 7,94 (1H, d, J8,5Hz), 7,40 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,74 (1H, t, J7,5Hz), 7,78 (2H, d, J8,5Hz), 8,16 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 103

3-[4-((1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenylpropansäure



LC/MS: m/z 438,2 [M+H]⁺, R_t 4,28 min.

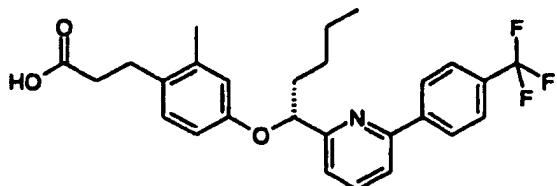
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,44-1,63 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,54 (2H, m), 2,82 (2H, m), 5,25 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,63 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,75 (1H, d, J2,5Hz), 6,94 (1H, d, J8,5Hz), 7,32 (1H, d, J7,5Hz), 7,45 (2H, d, J8,5Hz), 7,54 (1H, d, J7,5Hz), 7,67 (1H, t, J7,5Hz), 7,97 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 104–108

[0266] Die folgenden Verbindungen wurden wie für die Beispiele 99–103 beschrieben hergestellt, mit der Ausnahme, daß von Ethyl-3-{4-((1R)-1-[6-brom-2-pyrimidinyl]pentyl)oxy}-2-methylphenylpropanoat ausgegangen wurde.

Beispiel 104

3-{2-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

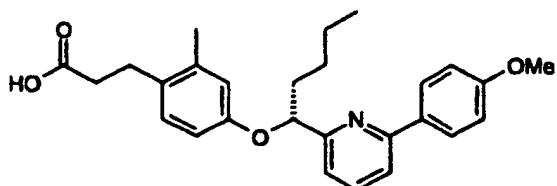


LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 99 beschrieben.

[0267] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiraldak AD), eluiert mit 20% IPA in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 215 nm, R_t 4,2 min (99%ee).

Referenzbeispiel 105

3-{2-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

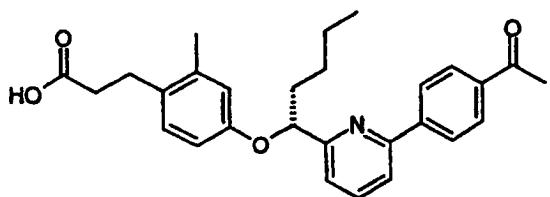


LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 100 beschrieben.

[0268] Analytische chirale HPLC (25 cm Chiraldak OD), eluiert mit 2% EtOH in Heptan mit 0,1% TFA, f = 1,0 ml/min, Wellenlänge 254 nm, R_t 17,2 min (> 99%ee).

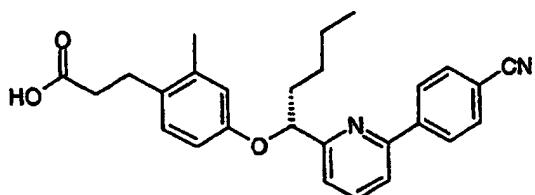
Referenzbeispiel 106

3-[4-((1R)-1-[6-(4-Acetylphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 101 beschrieben.

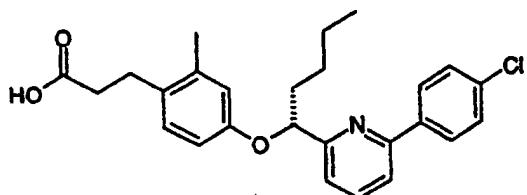
Beispiel 107

3-[4-((1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure

[0269] LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 102 beschrieben.

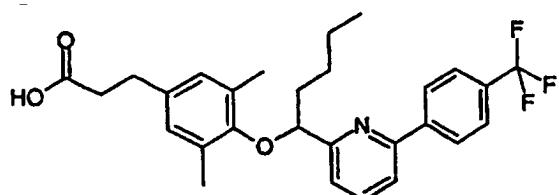
Beispiel 108

3-[4-((1R)-1-[6-(4-Chlorophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 103 beschrieben.

Beispiel 109

3-[3,5-Dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]phenyl]propansäure



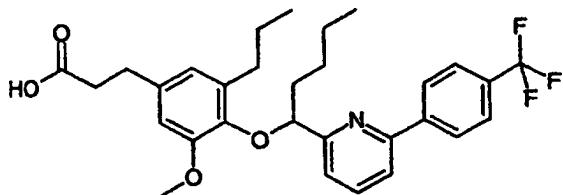
[0270] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen des Zwischenprodukts 73 verwendet wurde, ausgehend von (2E)-3-{3,5-Dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure (28, mg, 0,06 mmol), um nach weiterer Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC die Titelverbindung (15 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 486,3 [M+H] $^+$, R_t 4,20 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl₃) δ : 0,85 (3H, t, J7,0Hz), 1,18-1,39 (4H, m), 2,11 (6H, s), 2,14-2,28 (2H, m), 2,62 (2H, m), 2,83 (2H, m), 4,96 (1H, dd, J7,5, 6,0Hz), 6,79 (2H, s), 7,40 (1H, d, J7,5Hz), 7,68 (1H, d, J7,5Hz), 7,71 (2H, d, J8,5Hz), 7,77 (1H, t, J7,5Hz), 8,10 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 110

3-{3-(Methyloxy)-5-propyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



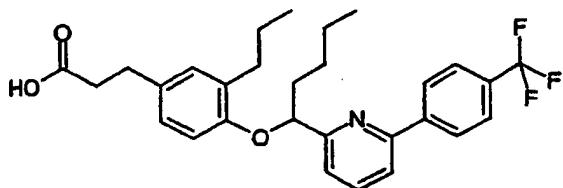
[0271] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen des Zwischenprodukts 73 verwendet wurde, ausgehend von (2E)-3-{3-(Methyloxy)-5-(2-propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure (68, mg, 0,13 mmol), um nach weiterer Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC die Titelverbindung (36 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 430,2 [M+H]⁺, R_t 4,24 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,83 (3H, t, J7,5Hz), 0,87 (3H, m), 1,26-1,38 (4H, m), 1,38-1,59 (2H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,43 (2H, t, J8,0Hz), 2,63 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,96 (1H, dd, J7,0, 5,5Hz), 6,55 (2H, s), 7,46 (1H, d, J7,5Hz), 7,64 (1H, d, J7,5Hz), 7,70 (2H, d, J8,0Hz), 7,75 (1H, t, J7,5Hz), 8,10 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 111

3-{3-Propyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



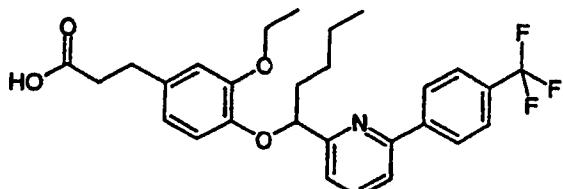
[0272] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen des Zwischenprodukts 73 verwendet wurde, ausgehend von (2E)-3-{3-(2-Propen-1-yl)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure (39, mg, 0,08 mmol), um nach weiterer Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC die Titelverbindung (25 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 500,2 [M+H]⁺, R_t 4,37 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,02 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,45 (2H, m), 1,46-1,59 (2H, m), 1,71 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,71 (2H, t, J8,0Hz), 2,81 (2H, m), 5,30 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,54 (1H, d, J8,5Hz), 6,78 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,97 (1H, d, J2,5Hz), 7,31 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,71 (1H, t, J7,5Hz), 7,75 (2H, d, J8,0Hz), 8,15 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 112

3-{3-(Ethyloxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



[0273] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen des Zwischenprodukts 73 verwendet wurde, ausgehend von (2E)-3-{3-(Ethyloxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propensäure (305, mg, 0,61 mmol), um nach weiterer Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC die Titelverbindung (26 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 502,2 [M+H]⁺, R_t 4,10 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,87 (3H, t, J7,5Hz), 1,30-1,58 (4H, m), 1,36 (3H, t, J7,0Hz), 1,90-2,09 (2H, m), 2,46 (2H, t, J7,5Hz), 2,72 (2H, t, J7,5Hz), 4,03 (2H, d, J7,0Hz), 5,23 (1H, dd, J7,5, 5,0Hz), 6,52 (1H, dd,

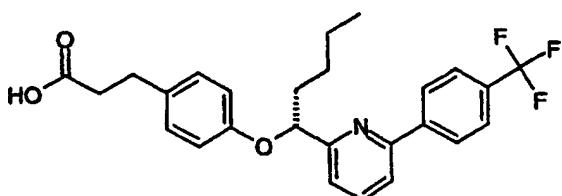
J8,5, 2,0Hz), 6,64 (1H, d, J8,5Hz), 6,78 (1H, d, J2,0Hz), 7,46 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,72 (2H, d, J8,5Hz), 7,73 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,78 (1H, t, J7,5Hz), 8,16 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 113 bis 117

[0274] Zu einer gerührten Lösung aus Alkohol-(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol (65 mg, 0,21 mmol) und dem entsprechenden Phenol (0,33 mmol) in THF (4 ml) wurde bei 0°C unter Stickstoff ADDP (106 mg, 0,42 mmol) gefolgt von Tri-N-butylphosphin (0,105 ml, 0,42 mmol) hinzugegeben. Das resultierende Gemisch wurde dann über Nacht langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach 21 h wurde das Lösungsmittel unter Vakuum (Genevac) entfernt und der feste Rückstand in THF (2 ml), MeOH (2 ml) aufgelöst und mit wäßrigem NaOH (2N, 2 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann für 2–3 h bei Raumtemperatur gerührt und mit wäßrigem HCl (2N, 2 ml) behandelt und die Lösungsmittel unter Vakuum (Genevac) entfernt. Der Rückstand wurde dann unter Verwendung der OPTIX-SPE (C18-Kartusche, 5 g), eluiert mit 50–100% MeCN (+0,05% HCOOH) in H₂O (+0,01% HCOOH) über 15 min, aufgereinigt, um das Rohprodukt hervorzubringen. Das resultierende Rohprodukt, das unreaktierten Alkohol enthielt, wurde ferner unter Verwendung einer SPE (Kiesel säure, 2- oder 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 oder 20:1 bis 0:1), aufgereinigt, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Beispiel 113

3-{4-[(1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl}propansäure

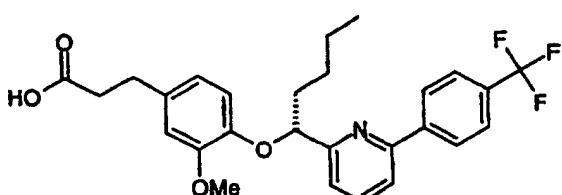


LC/MS: m/z 458,2 [M+H]⁺, R_t 4,17 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J7,5Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,46-1,64 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,60 (2H, t, J7,5Hz), 2,84 (2H, t, J7,5Hz), 5,30 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,83 (2H, d, J8,5Hz), 7,04 (2H, d, J8,5Hz), 7,38 (1H, d, J8,0Hz), 7,62 (1H, d, J8,0Hz), 7,72 (1H, t, J8,0Hz), 7,75 (2H, d, J8,0Hz), 8,15 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 114

3-{3-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl}propansäure

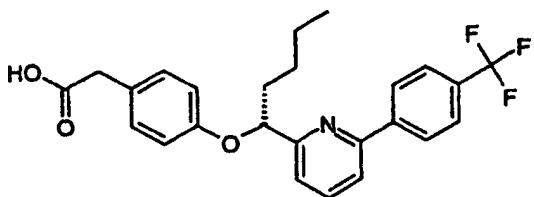


LC/MS: m/z 488,2 [M+H]⁺, R_t 4,02 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 1,55-1,68 (1H, m), 2,01-2,20 (2H, m), 2,61 (2H, t, J7,5Hz), 2,84 (2H, t, J7,5Hz), 3,89 (3H, s), 5,29 (1H, dd, J7,0, 6,0Hz), 6,56 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 6,68 (1H, dd, J8,0Hz), 6,74 (1H, d, J1,5Hz), 7,48 (1H, d, J7,5Hz), 7,61 (1H, d, J7,5Hz), 7,70-7,77 (3H, m), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

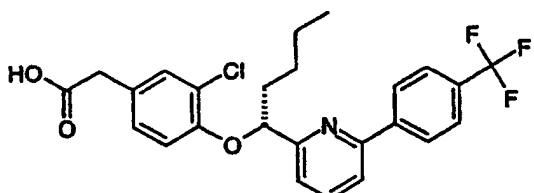
Beispiel 115

{4-[((1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

LC/MS: m/z 444,2 [M+H]⁺, R_t 4,09 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,45 (2H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 2,03 (2H, m), 3,51 (2H, s), 5,30 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,86 (2H, d, J8,5Hz), 7,10 (2H, d, J8,5Hz), 7,37 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,72 (1H, t, J7,5Hz), 7,75 (2H, d, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

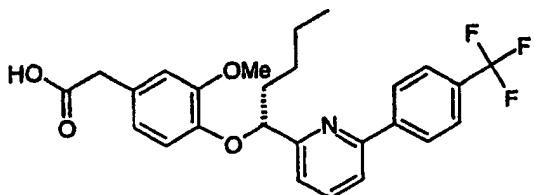
Beispiel 116

{3-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

LC/MS: m/z 478,1 [M+H]⁺, R_t 4,23 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,46-1,68 (2H, m), 2,01-2,16 (2H, m), 3,49 (2H, s), 5,36 (1H, dd, J7,5, 5,0Hz), 6,74 (1H, d, J8,5Hz), 6,92 (1H, dd, J8,50 2,0Hz), 7,30 (1H, d, J2,0Hz), 7,42 (1H, d, J7,5Hz), 7,64 (1H, d, J7,5Hz), 7,75 (1H, t, J7,5Hz), 7,75 (2H, d, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 117

{3-(Methyloxy)-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

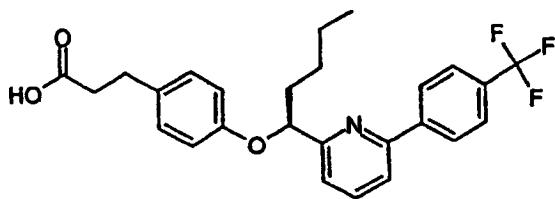
LC/MS: m/z 474,2 [M+H]⁺, R_t 3,96 min.¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,44 (2H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 1,54-1,67 (1H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,90 (3H, s), 5,29 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,62 (1H, dd, J8,0, 1,5Hz), 6,70 (1H, d, J8,0Hz), 6,81 (1H, d, J1,5Hz), 7,46 (1H, d, J7,5Hz), 7,61 (1H, d, J7,5Hz), 7,69-7,77 (3H, m), 8,13 (2H, d, J8,0Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 118–121

[0275] Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise zu der für Beispiele 113–117 beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, daß von Alkohol(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol ausgegangen wurde.

Beispiel 118

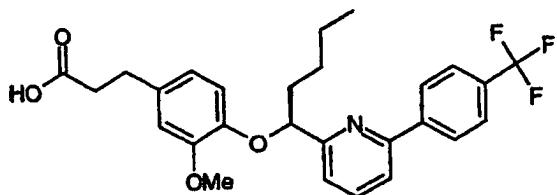
3-{4-[((1S)-1-{6-[4-Trifluormethyl]phenyl}-2-pyridinyl)pentyl]oxy}phenyl}propansäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 113 beschrieben.

Beispiel 119

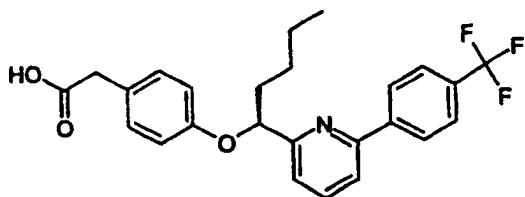
3-{3-Methoxy-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 114 beschrieben.

Beispiel 120

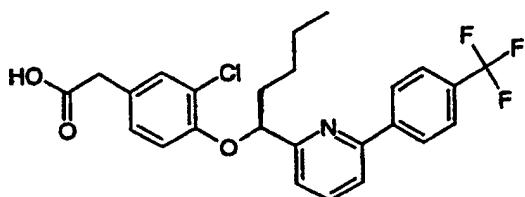
{4-[((1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 115 beschrieben.

Beispiel 121

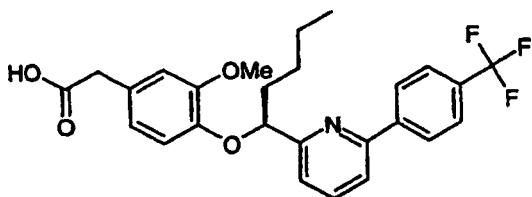
{3-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 116 beschrieben.

Beispiel 122

{3-(Methyloxy)-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}essigsäure



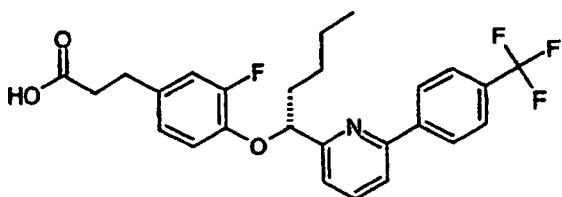
LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 117 beschrieben.

Allgemeines Verfahren für Beispiele 123–126

[0276] Die folgenden Verbindungen wurden unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wie für Beispiele 113–117 hergestellt, mit der Ausnahme, daß die Gemische nach Mitsunobu-Reaktion nicht reduziert wurden, jedoch direkt mit MeOH (2 ml) und wäßrigem NaOH (2 ml) behandelt, für 3 h gerührt und dann mit wäßrigem HCl (2N, 2 ml) abgeschreckt und reduziert wurden. Der Rückstand wurde dann in DCM (ca. 1 ml) suspendiert und durch eine Bond-Elut-Kartusche direkt auf eine SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche) filtriert, gewaschen mit mehr DCM (2 × 0,5 ml). Die Kartusche wurde zum Trocknen stehengelassen und die Verbindung unter Verwendung der OPTIX-SPE (Si-Kartusche, 5 g), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 85:15 bis 0:1) über 15 min, aufgereinigt, um die gewünschten Produkte hervorzubringen, die ferner durch wiederholte SPE oder massengerichtete Auto-prep-HPLC, wo angebracht, aufgereinigt wurden.

Beispiel 123

3-{3-Fluor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

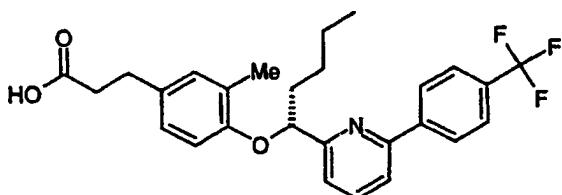


LC/MS: m/z 476,1 [M+H] $^+$, R_t 4,14 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl₃) δ : 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,45-1,54 (1H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,99-2,16 (2H, m), 2,58 (2H, t, J7,5Hz), 2,82 (2H, t, J7,5Hz), 5,31 (1H, dd, J8,0, 5,0Hz), 6,72 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 6,75 (1H, dd, J16,0, 8,5Hz), 6,93 (1H, dd, J12,0, 2,0Hz), 7,45 (1H, d, J8,0Hz), 7,64 (1H, d, J8,0Hz), 7,74 (2H, d, J8,5Hz), 7,76 (1H, t, J8,5Hz), 8,13 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 124

3-{3-Methyl-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

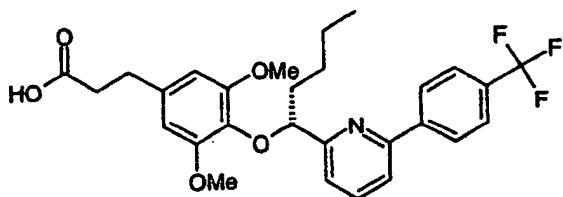


LC/MS: m/z 472,2 [M+H] $^+$, R_t 4,30 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl₃) δ : 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,46-1,65 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,59 (2H, t, J7,5Hz), 2,81 (2H, t, J7,5Hz), 5,31 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,56 (1H, d, J8,5Hz), 6,79 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,00 (1H, d, J2,0Hz), 7,34 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,72 (1H, t, J7,5Hz), 7,75 (2H, d, J8,5Hz), 8,16 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 125

3-{3,5-Bis(methyloxy)-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

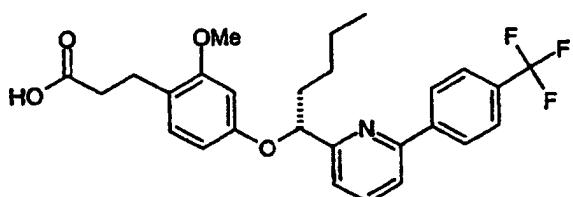


LC/MS: m/z 518,2 [M+H]⁺, R_t 3,99 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J7,5Hz), 1,30-1,41 (2H, m), 1,41-1,52 (2H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,09-2,22 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,71 (6H, s), 5,28 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,35 (2H, s), 7,60 (1H, dd, J7,5, 1,5Hz), 7,68 (2H, d, J8,5Hz), 7,71 (1H, dd, J7,5, 1,5Hz), 7,76 (1H, t, J7,5Hz), 8,06 (2H, d, J8,5Hz).

Beispiel 126

3-{2-(Methyloxy)-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS: m/z 488,2 [M+H]⁺, R_t 4,15 min.

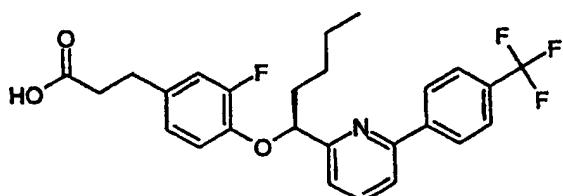
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,46-1,53 (1H, m), 1,53-1,65 (1H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,72 (3H, s), 5,30 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,32 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,52 (1H, d, J2,5Hz), 6,90 (1H, d, J8,5, Hz), 7,38 (1H, d, J7,5Hz), 7,62 (1H, d, J7,5Hz), 7,70-7,76 (3H, m), 8,15 (2H, d, J8,5Hz).

Allgemeines Verfahren für Beispiele 127–130

[0277] Die folgenden Verbindungen wurden in einer ähnlichen Weise wie zu dem für Beispiele 123–126 beschriebenen hergestellt, mit der Ausnahme, daß von (1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}-1-pentanol ausgegangen wurde.

Beispiel 127

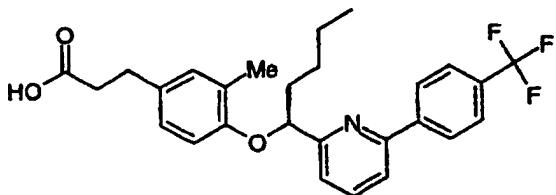
3-{3-Fluor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 123 beschrieben.

Beispiel 128

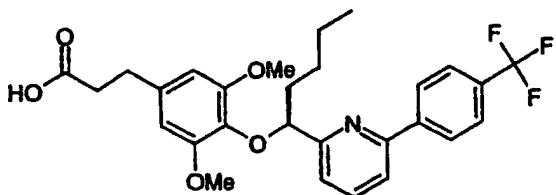
3-{3-Methyl-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 124 beschrieben.

Beispiel 129

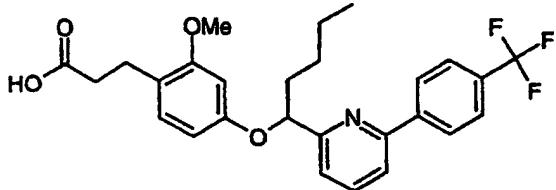
3-{3,5-Bis(methyloxy)-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 125 beschrieben.

Beispiel 130

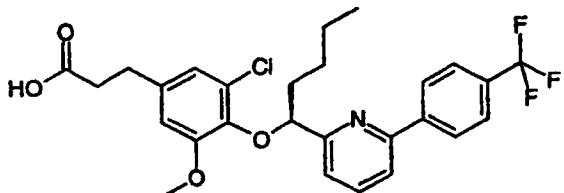
3-{2-(Methyloxy)-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 126 beschrieben.

Beispiel 131

3-{3-Chlor-5-(methyloxy)-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



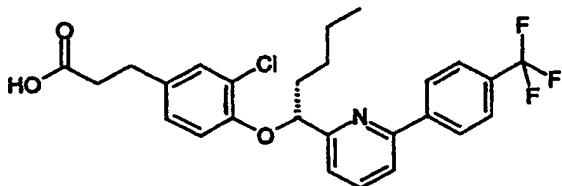
[0278] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl-3-{3-chlor-5-(methyloxy)-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propanoat (118 mg, 0,20 mmol) in THF (3 ml) und MeOH (3 ml) wurde bei Umgebungstemperatur NaOH (2N, 3 ml) hinzugegeben und das Gemisch für 2 h gerührt und dann über Nacht stehengelassen. HCl (2N, 3 ml) wurde dann hinzugegeben und das Gemisch unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche) mit einem Kissen aus Celite darauf, eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 0:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (94 mg) zu ergeben.
LC/MS: m/z 522,1 [M+H]⁺, R_t 4,20 min.

^1H -NMR (400 MHz; CDCl₃) δ : 0,88 (3H, t, J7,0Hz), 1,29-1,47 (4H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,16-2,29 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,42 (1H, dd, J6,5, z), 1H, d, J,5Hz), 6,59 (1H, d, J2,0Hz), 6,77 (1H, d, J2,0Hz), 7,64 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, d, J7,5Hz), 7,69 (2H, d, J8,0Hz), 7,78 (1H, t, J7,5Hz), 8,07 (2H, d,

J8,0Hz).

Beispiel 132

3-{3-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



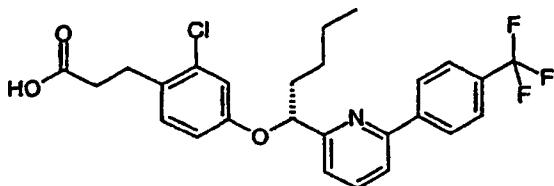
[0279] Zu einer gerührten Lösung aus Ethyl(2E)-3-{3-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (54 mg, 0,10 mmol) in EtOAc (4 ml) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff PtO₂ (20 Gew.%, 11 mg) hinzugegeben und das Gemisch für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das resultierende Gemisch wurde dann durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche) mit einem Celite-Kissen darauf aufgereinigt, eluiert mit EtOAc. Das Filtrat wurde dann reduziert und ferner durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 50:1 bis 20:1), aufgereinigt, um ein untrennbares Gemisch zu ergeben, das das gewünschten Material und etwas dechlorierte Verbindung (51 mg) enthielt. Das Material wurde dann in THF (2 ml) und MeOH (2 ml) bei Umgebungstemperatur aufgelöst und mit NaOH (2N, 2 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde dann für 2 h gerührt und dann über Nacht stehengelassen. HCl (2N, 2 ml) wurde dann hinzugegeben und das Gemisch unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann unter SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche) mit einem Celite-Kissen darauf, eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (Gradient 20:1 bis 0:1), aufgereinigt, um einen Rückstand zu ergeben, der ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (30 mg) zu ergeben.

LC/MS: m/z 492,2 [M+H]⁺, R_t 4,28 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,46-1,65 (2H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,58 (2H, t, J7,5Hz), 2,80 (2H, t, J7,5Hz), 5,38 (1H, dd, J7,5, 5,0Hz), 6,71 (1H, d, J8,5Hz), 6,86 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,21 (1H, d, J2,0Hz), 7,45 (1H, d, J7,5Hz), 7,64 (1H, d, J7,5Hz), 7,74 (2H, d, J8,0Hz), 7,78 (1H, t, J7,5Hz), 8,12 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 133

3-{2-Chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



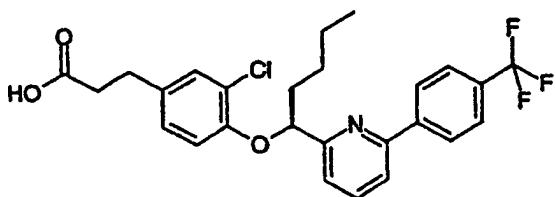
[0280] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Beispiel 132 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl(2E)-3-{2-chlor-4-[((1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (53 mg, 0,10 mmol), um die Titelverbindung (29 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 492,1 [M+H]⁺, R_t 4,35 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J7,5Hz), 1,33-1,43 (2H, m), 1,43-1,62 (2H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,61 (2H, m), 2,93 (2H, m), 5,26 (1H, dd, J6,5, 6,5Hz), 6,71 (1H, dd, J8,5, 2,5Hz), 6,97 (1H, d, J2,5Hz), 7,05 (1H, d, J8,5Hz), 7,35 (1H, d, J8,0Hz), 7,64 (1H, d, J8,0Hz), 7,74 (1H, t, J8,0Hz), 7,75 (2H, d, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 134

3-{3-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure

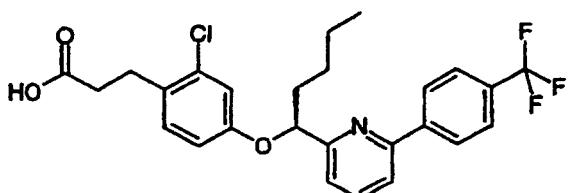


[0281] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Beispiel 132 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl(2E)-3-{3-chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (41 mg, 0,08 mmol), um die Titelverbindung (12 mg) hervorzubringen.

LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 132 beschrieben.

Beispiel 135

3-{2-Chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure



[0282] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Beispiel 132 verwendet wurde, ausgehend von Ethyl(2E)-3-{2-chlor-4-[((1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}-2-propenoat (111 mg, 0,21 mmol), um die Titelverbindung (42 mg) hervorzubringen.

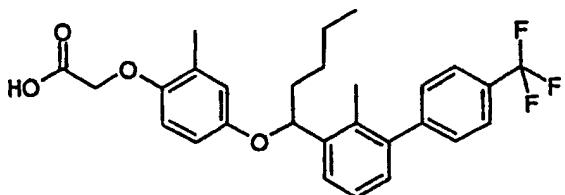
LC/MS und ^1H -NMR wie für Beispiel 133 beschrieben.

Allgemeines Verfahren für Beispiele 136–141

[0283] Zu einer Lösung aus Ethyl[(4-{[1-(3-brom-2-methylphenyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]acetat (75 mg, 0,17 mmol) in DME (4 ml) wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur die entsprechende Boronsäure (0,20 mmol), Wasser (2 ml) und Natriumcarbonat (46 mg, 0,43 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde mit Stickstoff gespült, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) hinzugegeben und das resultierende Gemisch auf 80°C erhitzt und für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und die Lösungsmittel unter Vakuum (Genevac) entfernt und der Rückstand durch SPE (10 g, C₁₈-Kartusche), eluiert mit einem MeCN:H₂O-Gradienten (1:19 bis 9:1), aufgereinigt. Die Fraktionen, die UV-aktives Material enthielten, wurden gesammelt und durch Genevac aufkonzentriert. Weitere Aufreinigung durch SPE (10 g, Aminopropyl-Kartusche), eluiert mit DCM, CHCl₃, Et₂O, EtOAc, MeOH und dann NH₃:MeOH (1:9). Die NH₃/MeOH-Fraktion wurde mit 2M HCl (4,5 ml) und DCM (10 ml) bei Raumtemperatur 2 h geschüttelt, durch eine hydrophobe Fritte geführt, mit der MeOH-Fraktion vereinigt und unter Vakuum aufkonzentriert, um die Titelverbindungen durch weitere Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC, wo angebracht, hervorzubringen.

Beispiel 136

{[2-Methyl-4-((1-[2-methyl-4'-(trifluormethyl)-3-biphenyl]pentyl)oxy)phenyl]oxy}essigsäure



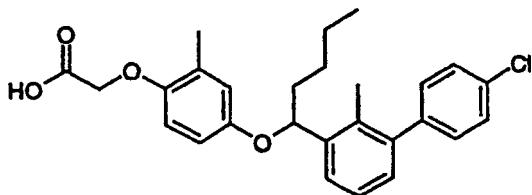
LC/MS: m/z 504,2 [M+NH₄]⁺, R_t 4,32 min.

^1H -NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ : 0,93 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,54 (3H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,73-1,83 (1H, m),

1,83-1,96 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,23 (3H, s), 4,37 (2H, s), 5,30 (1H, dd, 8,5, 4,0Hz), 6,47 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,59 (1H, d, J9,0Hz), 6,65 (1H, d, J3,0Hz), 7,06 (1H, d, J7,5Hz), 7,19 (1H, t, J7,5Hz), 7,42 (1H, d, J7,5Hz), 7,46 (2H, d, J8,0Hz), 7,71 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 137

[(4-{{[1-(4'-Chlor-2-methyl-3-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

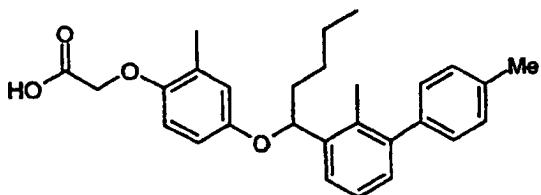


LC/MS: m/z 470,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,41 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,32-1,53 (3M, m), 1,53-1,66 (1H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,23 (3H, s), 4,51 (2H, s), 5,29 (1H, dd, 8,5, 4,0Hz), 6,47 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,60 (1H, d, J9,0Hz), 6,66 (1H, d, J3,0Hz), 7,04 (1H, d, J7,5Hz), 7,16 (1H, t, J7,5Hz), 7,24 (2H, d, J8,5Hz), 7,39 (3H, m).

Beispiel 138

[(4-{{[1-(2,4'-Dimethyl-3-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

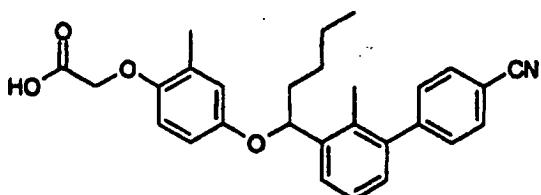


LC/MS: m/z 450,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,34 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,30-1,52 (3M, m), 1,52-1,65 (1H, m), 1,70-1,81 (1H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,27 (1H, dd, J8,5, 4,0), 6,46 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,59 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, d, J3,0Hz), 7,01 (1H, d, J7,5, 1,0Hz), 7,12 (1H, t, J7,5Hz), 7,12 (2H, d, J8,0Hz), 7,20 (2H, d, J8,0Hz), 7,33 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz).

Beispiel 139

[(4-{{[1-(4'-Cyano-2-methyl-3-biphenylyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl]oxy]essigsäure

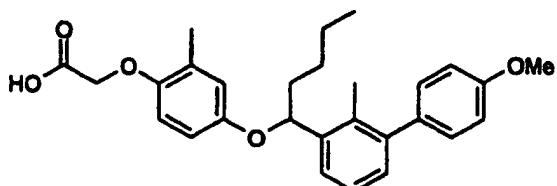


LC/MS: m/z 461,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,07 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,93 (3H, t, J7,5Hz), 1,34-1,53 (3H, m), 1,53-1,66 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,23 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,31 (1H, dd, J8,5, 4,0Hz), 6,48 (1H, dd, J9,0Hz, 3,0Hz), 6,61 (1H, d, J9,0Hz), 6,67 (1H, d, J3,0Hz), 7,06 (1H, d, J7,5Hz), 7,21 (1H, t, J7,5Hz), 7,43 (1H, d, J7,5Hz), 7,47 (2H, d, J8,5Hz), 7,78 (2H, d, J8,5Hz).

Referenzbeispiel 140

{[2-Methyl-4-(1-[2-methyl-4'-(methyloxy)-3-biphenyl]pentyl)oxy]phenyl}essigsäure

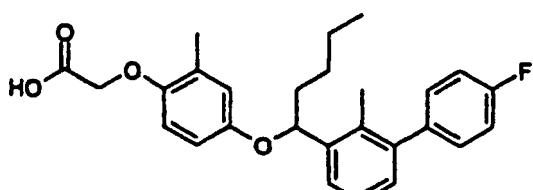


LC/MS: m/z 466,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,18 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,30-1,52 (3H, m), 1,52-1,65 (1H, m), 1,71-1,81 (1H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,22 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,34 (2H, s), 5,27 (1H, dd, J8,5 4,0Hz), 6,45 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,59 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, d, J3,0Hz), 6,95 (2H, d, J9,0Hz), 7,02 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,11 (1H, t, J7,5Hz), 7,16 (2H, d, J9,0Hz), 7,33 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz).

Beispiel 141

[(4-{[1-(4'-Fluor-2-methyl-3-biphenyl)pentyl]oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure

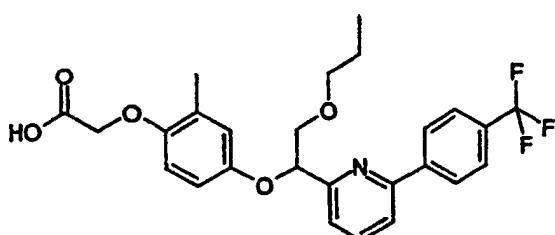


LC/MS: m/z 454,3 [M+NH₄]⁺, R_t 4,22 min.

¹H-NMR (400 MHz; MeOD-d⁴) δ: 0,92 (3H, t, J7,5Hz), 1,30-1,52 (3H, m), 1,52-1,65 (1H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,28 (1H, dd, J8,5, 4,0Hz), 6,46 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,59 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, d, J3,0Hz), 7,03 (1H, dd, J7,5, 1,0Hz), 7,09-7,17 (3H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,37 (1H, d, J7,5, 1,0Hz).

Beispiel 142

{[2-Methyl-4-[(2-(propyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]phenyl}essigsäure



[0284] NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 9,6 mg, 0,241 mmol) wurde mit Cyclohexan (3 × 1 ml) unter Stickstoff gewaschen und der resultierende pulvrige Rückstand mit THF (1 ml) behandelt und das resultierende Gemisch auf 0°C abgekühlt. Ethyl({4-[2-hydroxy-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl]oxy}-2-methylphenyl)acetat (88 mg, 0,185 mmol) in THF (1,85 ml) wurde dann über 2 min zugetropft. 1-Iodpropan (0,024 ml, 0,241 mmol) wurde dann hinzugegeben und das resultierende Gemisch über 18 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Reaktion verursachte die Hydrolyse des Esters und keine Alkylierung, so daß das Gemisch reduziert und durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (+1 5 HCOOH) (Gradient 10:1 bis 1:10) dann EtOAc:MeOH (1:1), aufgereinigt wurde, um die Säure (66 mg, 0,148 mmol) zu ergeben. Das Material wurde den zuvor beschriebenen Bedingungen unter Verwendung von NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 15,4 mg, 0,384 mmol) und 1-Iodpropan (0,037 ml, 0,384 mmol) erneut unterworfen und die resultierende Lösung unter Vakuum reduziert. Der Rückstand wurde dann zwischen EtOAc (30 ml) und gesättigtem wäßrigem NH₄OH (50 ml) aufgeteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige wurde mit EtOAc (30 ml) reextrahiert und die vereinigte organische Schicht mit Salzlösung (30 ml) gewaschen und reduziert, um ein Öl zu ergeben. Aufreinigung durch SPE (Kieselsäure, 5 g-Kartusche), eluiert mit Cyclohexan:EtOAc (+1% HCOOH)

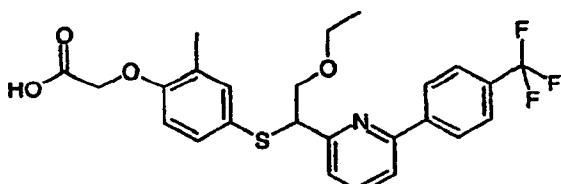
(Gradient 10:1 bis 1:10), dann EtOAc:MeOH (1:1), brachte ein Öl hervor, das ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (5 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 490,1 [M+H]⁺, R_t 4,25 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 0,86 (3H, t, J7,5Hz), 1,58 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,51 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J11,0, 7,0Hz), 3,98 (1H, dd, J11,0, 3,0Hz), 4,52 (2H, s), 5,44 (1H, d, J7,0, 3,0Hz), 6,56 (1H, d, J9,0Hz), 6,64 (1H, dd, J9,0, 3,0Hz), 6,83 (1H, d, J3,0Hz), 7,42 (1H, d, J7,5Hz), 7,65 (1H, d, J7,5Hz), 7,73 (1H, t, J7,5Hz), 7,73 (2H, d, J8,0Hz), 8,14 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 143

{(4-[(2-(Ethyloxy)-1-{6-(4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)thio]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure (Enantiomer 1)



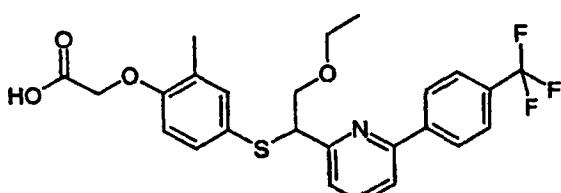
[0285] Eine Lösung aus Ethyl{(4-[(2-(ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)thio]-2-methylphenyl}oxy)acetat (Enantiomer 1) (12 mg, 0,023 mmol) in THF (1 ml) und MeOH (1 ml) wurde mit wäßrigem NaOH (2N, 1 ml) behandelt und das resultierende Gemisch 15 h bei Raumtemperatur umgerührt. Wäßriges HCl (2N, 1 ml) wurde dann hinzugegeben und die organischen Lösungsmittel unter Vakuum unter Verwendung einer Genevac entfernt. Der Rückstand wurde dann durch die Zugabe von Wasser auf 2 ml gebracht und unter Verwendung von DCM (3 × 3 ml) in einer hydrophoben Fritte extrahiert. Der Rückstand wurde reduziert und dann ferner durch massengerichtete Auto-prep-HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung als ein Öl (7 mg) hervorzubringen.

LC/MS: m/z 492,2 [M+H]⁺, R_t 4,09 min.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,12 (3H, t, J7,0Hz), 2,17 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,93 (1H, dd, J10,0, 6,0Hz), 4,11 (1H, dd, J10,0, 8,0Hz), 4,44 (1H, dd, J8,0, 6,0Hz), 4,60 (2H, s), 6,56 (1H, d, J8,5Hz), 7,15 (1H, dd, J8,5, 2,0Hz), 7,18 (1H, d, J2,0Hz), 7,27 (1H, d, J7,5Hz), 7,61 (1H, d, J7,5Hz), 7,67-7,73 (3H, m), 8,04 (2H, d, J8,0Hz).

Beispiel 144

{(4-[(2-(Ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)thio]-2-methylphenyl}oxy)essigsäure (Enantiomer 2)



[0286] Hergestellt gemäß dem Verfahren, das zum Herstellen von Beispiel 143 (Enantiomer 1) verwendet wurde, ausgehend von Ethyl{(4-[(2-(ethyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)thio]-2-methylphenyl}oxy)acetat (Enantiomer 2) (13,7 mg, 0,026 mmol), um nach weiterer Aufreinigung durch massengerichtete Auto-prep-HPLC die Titelverbindung (9,1 mg) zu ergeben.

LC/MS und ¹H-NMR wie für Beispiel 143 beschrieben.

[0287] Die folgenden Zwischenprodukte und Liganden wurden für die nachfolgend beschriebenen Bindungs- und Transfektionstests hergestellt:

(i) {(2-Methyl-4-[(4-methyl-2-[4-trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]thio}phenyl}oxy)essigsäure.

Diese Verbindung wurde als eine PPAR-delta-Referenz in den nachfolgend beschriebenen Transfektions- tests verwendet und wurde gemäß dem in WO 2001/00603-A1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

(ii) 2-Methyl-2-[(4-[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)carbonyl]amino)methyl]phenyl}oxy]propansäure

Diese Verbindung wurde als eine PPAR-alpha-Referenz in dem nachfolgend beschriebenen Transfektions- test verwendet und wurde gemäß dem in WO 2001/40207-A1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

(iii) 5-{{4-({2-[Methyl(2-pyridinyl)amino]ethyl}oxy)phenyl}methyl}-1,3-thiazolidin-2,4-dion

Diese Verbindung wurde als eine PPAR-gamma-Referenz in dem nachfolgend beschriebenen Transfektionstest verwendet und wurde gemäß dem in J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977, berichteten Verfahren hergestellt.

Bindungstest:

[0288] Die Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, an hPPAR-gamma, hPPAR-alpha oder hPPAR-delta zu binden, unter Verwendung eines Szintillations-Proximity-Assay (SPA) getestet. Die PPAR-Liganden-bindende Domäne (LBD) wurde in E. coli als polyHis-getaggte Fusionsproteine exprimiert und aufgereinigt. Die LBD wurde dann mit Biotin markiert und auf Streptavidinmodifizierten Szintillations-Proximity-Kügelchen immobilisiert. Die Kugelchen wurden dann mit einer konstanten Menge des entsprechenden radioaktiv markierten Liganden (3H-BRL 49653 für PPAR-gamma und markiertes GW 2433 (siehe P.J. Brown, et al., Chem. Ciol., 4, 909–918 (1997) für die Struktur und Synthese dieses Liganden) für PPAR-alpha und PPAR-delta und variablen Konzentrationen der Testverbindung inkubiert, und nach Äquilibrierung wurde die an die Kügelchen gebundene Radioaktivität durch einen Szintillationszähler gemessen. Für jede getestete Verbindung wurden Plots der Liganden-Konzentration gegenüber CPM des gebundenen radioaktiv markierten Liganden erstellt und die offensichtlichen Ki-Werte wurden vom "nonlinear least squares fit" der Daten geschätzt, wobei eine einfache compétitive Bindung angenommen wurde. Die Details dieses Tests sind anderswo beschrieben worden (siehe S.G. Blanchard et al., Development of an Scintillation Proximity Assay for Peroxisom Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain, Anal. Biochem., 257, 112–119 (1998)).

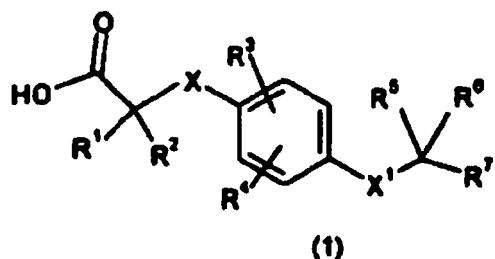
Transfektionstest:

[0289] Die Verbindungen wurden auf ihre funktionelles Potential in den transienten Transfektionstests in CV-1-Zellen auf ihre Fähigkeit, die PPAR-Subtypen zu aktivieren (Transaktivierungstest) durchmustert. Ein zuvor etabliertes chimäres Rezeptorsystem wurde verwendet, um einen Vergleich der relativen Transkriptionsaktivität der Rezeptorsubtypen am gleichen Zielgen zu ermöglichen, und um die endogene Rezeptoraktivierung zu verhindern, um das Verkomplizieren der Interpretation der Ergebnisse zu verhindern. Siehe zum Beispiel J.M. Lehmann; L.B. Moore; T.A. Smith-Oliver; W.O. Wilkison; T.M. Willson; S.A. Kliewer; An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma), J. Biol. Chem. 270, 12953–6 (1995). Die Liganden-bindende Domäne für murines und humanes PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta wurden jeweils an die DNA-bindenden Domänen des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 fusioniert. CV-1-Zellen wurden transient mit Expressionsvektoren für die entsprechenden PPAR-Chimäre, gemeinsam mit einem Rezeptorkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-DNA-Bindungsstelle hat, die die Expression der sezernierten Plazenta-alkalischen Phosphatase (SPAP) und der beta-Galactosidase führt. Nach 16 h wurde das Medium gegen DME-Medium ausgetauscht, das mit 10% delipiertem fötalem Kälberserum angereichert war, sowie mit der Testverbindung in der passenden Konzentration. Nach zusätzlichen 24 h wurden Zellextrakte hergestellt und auf ihre alkalische Phosphatase- und beta-Galactosidase-Aktivität untersucht. Die alkalische Phosphatase-Aktivität wurde hinsichtlich der Transfektionseffizienz unter Verwendung der beta-Galactosidase-Aktivität als internen Standard korrigiert (siehe zum Beispiel S.A. Kliewer et al., Cell 83, 813–819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) wurde als eine Positivkontrolle in dem hPPAR-gamma-Test verwendet. Die Positivkontrolle in dem hPPAR-alpha-Test war 2-Methyl-2-[(4-[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]carbonyl)amino]methyl]phenyl]oxy]propansäure. Die Positivkontrolle der PPAR-delta-Tests war (2-Methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]thio)phenyl]oxy)essigsäure.

[0290] Alle der oben genannten Säurebeispiele zeigten mindestens 50% Aktivierung von PPAR δ , bezogen auf die Positivkontrolle bei Konzentrationen von 10^{-7} M oder weniger.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder hydrolysierbarer Ester davon, worin:



worin:

R^1 und R^2 unabhängig H oder C_{1-3} -Alkyl sind;

X O oder $(CH_2)_n$ darstellt, worin n 0, 1 oder 2 ist;

R^3 und R^4 unabhängig H, C_{1-3} -Alkyl, $-OCH_3$, $-CF_3$, Allyl oder Halogen darstellen;

X^1 O, S, SO_2 , SO oder CH_2 darstellt;

eines von R^5 und R^6 Wasserstoff und das andere C_{1-6} -Alkyl (einschließlich verzweigtes Alkyl und gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkoxy substituiert) ist;

R^7 Phenyl oder einen Heterocyclus mit 6 Gliedern darstellt, der ausgewählt ist aus Pyrimidin, Pyridin, Pyridazin und Pyrazin, wobei jedes von Phenyl oder Heterocyclus mit Phenyl (gegebenenfalls mit einem oder mehreren CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Halogen, CN substituiert) und gegebenenfalls einem weiteren C_{1-3} -Alkyl-Substituenten substituiert ist.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R^1 und R^2 beide H oder beide Methyl sind.
3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin R^1 und R^2 beide H sind.
4. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin X O ist.
5. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin R^3 und R^4 unabhängig H oder C_{1-3} -Alkyl sind.
6. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin eines von R^3 und R^4 H und das andere nicht H ist.
7. Verbindung gemäß Anspruch 6, worin die Substituentengruppe, die nicht H ist, ortho zu dem X-Rest positioniert ist.
8. Verbindung gemäß Anspruch 6 oder 7, worin eines von R^3 und R^4 Methyl ist.
9. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 8, worin X^1 O oder S ist.
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin eines von R^5 und R^6 H und das andere Butyl oder Ethyloxymethyl ist.
11. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R^7 ein Phenyl- oder Pyridin-Ring ist, der meta zu dem angezeigten X^1 -Rest mit para- $C_6H_4CF_3$, para- C_6H_4Me , para- C_6H_4CN oder para- C_6H_4Cl substituiert ist.

12. Verbindung gemäß Anspruch 1, die aus folgenden ausgewählt ist:

{[2-Methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]ethyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]ethyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 2-Methyl-2-({2-methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl]oxy)propansäure,
 {[2-Methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-3-biphenylyl]pentyl}oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-(4'-Chlor-3-biphenylyl)pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-({1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-((1-(4'-Chlor-4-biphenylyl)pentyl)oxy)-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-({(1R)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-({(1S)-1-[4'-(trifluormethyl)-4-biphenylyl]pentyl}thio)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy}phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]thio}phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfinyl]phenyl]oxy}essigsäure,
 {[2-Methyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)sulfonyl]phenyl]oxy}essigsäure,

[(4-{{(1S)-1-[6-(4-Cyano-2-fluorophenyl)-2-pyridinyl]-2-(ethyloxy)ethyl}oxy}-2-methylphenyl)oxy]essigsäure,
 3-{2-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-[4-((1S)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure,
 3-[4-((1S)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure,
 3-{2-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-[4-((1R)-1-[6-(4-Cyanophenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure,
 3-[4-((1R)-1-[6-(4-Chlorphenyl)-2-pyridinyl]pentyl)oxy]-2-methylphenyl]propansäure,
 3-{3,5-Dimethyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-(Methyloxy)-5-propyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Propyl-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-(Ethyoxy)-4-[(1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
 3-{4-((1R)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl)oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 {4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 {3-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 {3-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 3-[4-((1S)-1-{6-[4-Trifluormethyl]phenyl}-2-pyridinyl)pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 {4-[(1S)-1-{6-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 {3-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 {3-(Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}essigsäure,
 3-{3-Fluor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Methyl-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3,5-Bis(methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{2-(Methyloxy)-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Fluor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Methyl-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3,5-Bis(methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{2-(Methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Chlor-5-(methyloxy)-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{2-Chlor-4-[(1R)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{3-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 3-{2-Chlor-4-[(1S)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}pentyl]oxy]phenyl}propansäure,
 {[2-Methyl-4-({1-[2-methyl-4-(trifluormethyl)-3-biphenyl]pentyl}oxy)phenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-{{1-(4'-Chlor-2-methyl-3-biphenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-{{1-(2,4'-Dimethyl-3-biphenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-{{1-(4'-Cyano-2-methyl-3-biphenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {[4-{{1-(4'-Fluor-2-methyl-3-biphenyl)pentyl}oxy}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(2-(propyloxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl)oxy]phenyl}oxy]essigsäure,
 {4-[(2-Ethyoxy)-1-{6-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-pyridinyl}ethyl]thio}-2-methylphenyl]oxy}essigsäure.

13. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 15 zur Verwendung in der Therapie.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 15 umfaßt.

15. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer/eines hPPAR-Krankheit oder -Zustands.

16. Verwendung gemäß Anspruch 18, worin die/der hPPAR-vermittelte Krankheit oder Zustand Dyslipidämie, Syndrom X, Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Krankheit, Fettleibigkeit, Typ-II-Diabetes mellitus, Typ-I-Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Fettleibigkeit, Anorexia bulimia und Anorexia nervosa ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen