

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509084

(P2004-509084A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 D 263/32	C O 7 D 263/32	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/422	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/69	A 6 1 K 31/69	4 H O 4 8
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 412 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-523473 (P2002-523473)	(71) 出願人	590005922
(86) (22) 出願日	平成13年8月23日 (2001.8.23)		イーライ・リリー・アンド・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月24日 (2003.2.24)		E L I L L Y A N D C O M P A N Y
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/022615		
(87) 国際公開番号	W02002/018355		アメリカ合衆国46285インディアナ州
(87) 国際公開日	平成14年3月7日 (2002.3.7)		インディアナポリス市、リリー・コーポ
(31) 優先権主張番号	60/227, 233		レイト・センター
(32) 優先日	平成12年8月23日 (2000.8.23)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100086405
			弁理士 河宮 治
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100103230
			弁理士 高山 裕貢
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 オキサゾリル-アリールオキシ酢酸誘導体およびそのPPARアゴニストとしての使用

(57) 【要約】

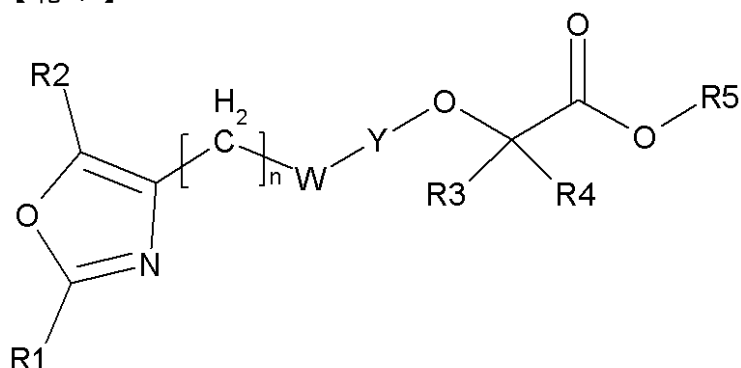
R 1 が置換されていないか、あるいは置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール-アルキル、ヘテロアリール-アルキルまたはシクロアルキル-アルキルであり、R 2 がH、アルキルまたはハロアルキルであり、ポリメチレン鎖 (I I) は飽和されているか、あるいは炭素-炭素二重結合を含有してもよく、ここにnは2、3、4であり、WがOまたはSであり、Yが置換されていないか、あるいは置換されている、フェニレン、ナフチレンまたは1, 2, 3, 4 テトラヒドロナフチレンであり、R 3 がH、アルキル、またはハロアルキルであり、R 4 がH、アルキルハロアルキルまたは置換または非置換のベンジルである化学式 (I) によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物は、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの調節に関して有用であり、特に糖尿病の処置において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物：

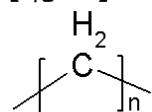
【化 1】



10

[式中、

【化 2】



20

はポリメチレン鎖であり、これは飽和であるか、あるいは炭素 - 炭素二重結合を含有していてもよく；

n は 2、3、または 4 であり；

W は O または S であり；

R 1 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキル、ヘテロアリール - C 1 - C 4 アルキルまたはシクロアルキル - C 1 - C 4 アルキルから選択される、置換されていないか、あるいは置換されている基であり；

R 2 は H、C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

Y は、フェニレン、ナフチレンまたは 1, 2, 3, 4 テトラヒドロナフチレンから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基であり；

R 3 は H、C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり；

R 4 は H、C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルであり；

ただし R 3 および R 4 が H である場合、R 2 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルである]。

30

【請求項 2】

n が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が O である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

Y がフェニレンである、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていないフェニルである、請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていないシクロヘキシルである、請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていない 2 - チエニルである、請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

R 3 がメチルである、請求項 1、2、3、4、5、6、または 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R 4 がメチルである、請求項 8 に記載の化合物。

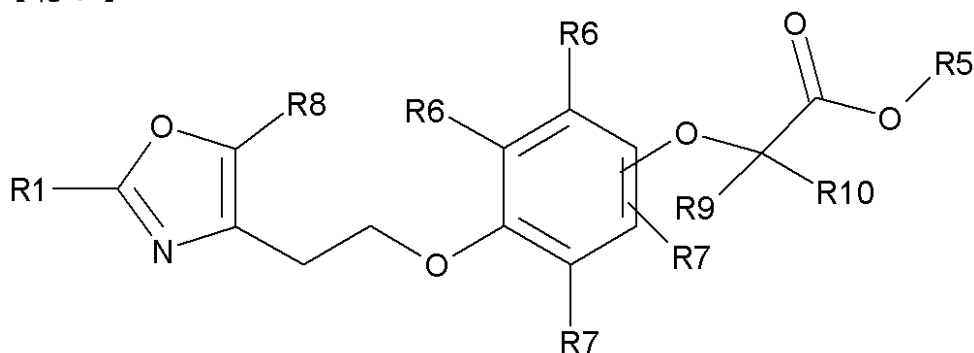
【請求項 10】

R 5 が H である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

以下の構造式によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物： 10

【化 3】



20

[式中、R 1 はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキル、ヘテロアリール - C 1 - C 4 アルキルまたはシクロアルキル - C 1 - C 4 アルキルから選択される、置換されていないか、あるいは置換されている基であり；

R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルであり；

R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成し； 30

R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルであり；

R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり；ならびに、

R 10 は C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルである]。

【請求項 12】

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていないフェニルである、請求項 11 に記載の化合物。 40

【請求項 13】

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていないシクロヘキシルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

R 1 が置換されているか、あるいは置換されていない 2 - チエニルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 15】

R 8 および R 9 がそれぞれメチルである、請求項 11、12、13 および 14 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 16】

R 6 が H である、請求項 11 ~ 15 のいずれかに記載の化合物。

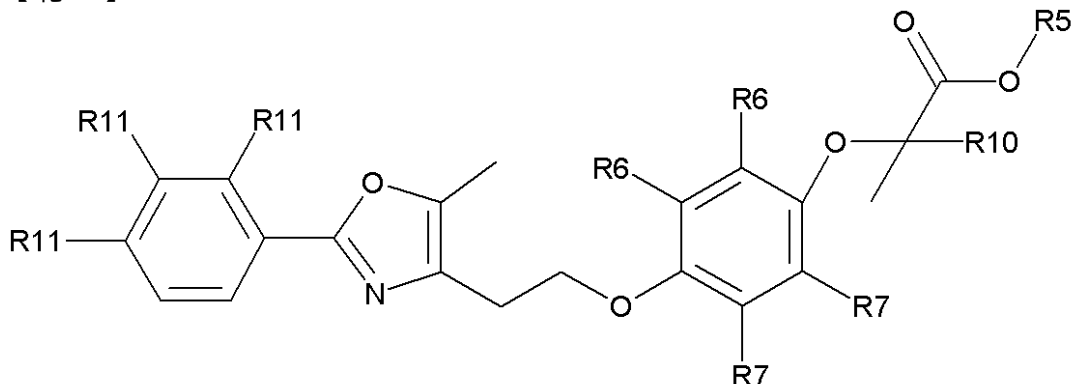
【請求項 17】

R 7 が H である、請求項 11 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

以下の構造式によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物およびその水和物：

【化 4】



10

[式中、R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルであり；

20

R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成し；

R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルであり；

R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり；

30

R 10 は C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルであり；

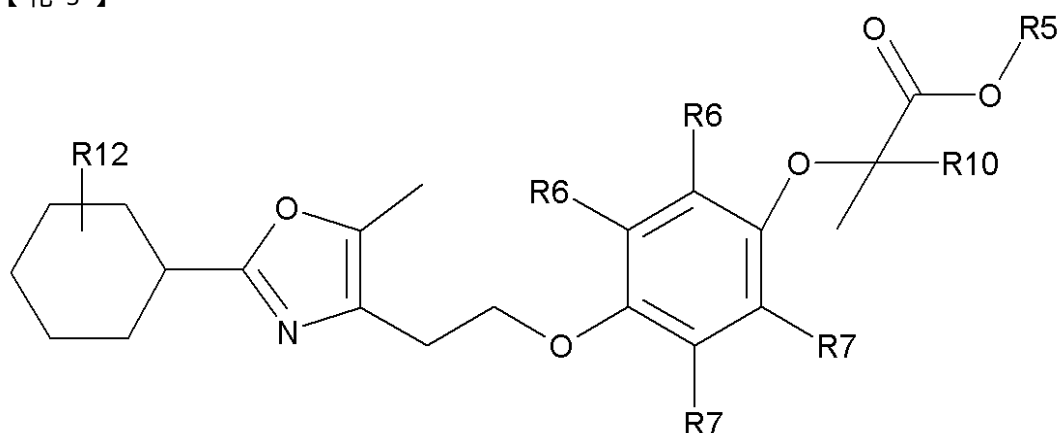
R 11 はそれぞれ独立して、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、飽和または不飽和 C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、シアノ、カルバモイル、ジオキサボロラン - 2 - イル、ベンゾイル、または、アリール - C 1 - C 4 - アルキル、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシまたはヘテロシクロ - オキシから選択される置換されているか、あるいは置換されていない基である]。

【請求項 19】

以下の構造式によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物：

40

【化 5】



10

[式中、R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルであり；
R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成し；

R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルであり；

R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり；ならびに、

R 10 は C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルであり；ならびに、

R 12 は H、アリールまたは C 1 - C 4 アルキルである]。

【請求項 20】

化合物が放射性ラベルされている、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

化合物がトリチウム化されている、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

製薬的に許容される担体および請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物。

【請求項 23】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを調節する方法であって、このレセプターを請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 24】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが レセプターである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが レセプターである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

哺乳類の糖尿病を処置する方法であって、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項 27】

哺乳類の糖尿病を予防する方法であって、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の少なくとも

30

40

50

1つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項28】

哺乳類がヒトである、請求項26または27に記載の方法。

【請求項29】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターがレセプターである、請求項29に記載の方法。

10

【請求項31】

化合物が血中グルコースレベルを低下させる、請求項27に記載の方法。

【請求項32】

哺乳類の心血管疾患を処置する方法であって、請求項1～19のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項33】

哺乳類の心血管疾患を予防する方法であって、請求項1～19のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

20

【請求項34】

哺乳類がヒトである、請求項32または33に記載の方法。

【請求項35】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターがレセプターである、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

化合物が哺乳類におけるトリグリセリドを低下させる、請求項32または33に記載の方法。

30

【請求項38】

化合物が哺乳類における低密度リポタンパク質を低下させる、請求項32または33に記載の方法。

【請求項39】

化合物が哺乳類における高密度リポタンパク質を増大させる、請求項32または33に記載の方法。

【請求項40】

哺乳類のX症候群を処置する方法であって、請求項1～19のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

40

【請求項41】

哺乳類のX症候群を予防する方法であって、請求項1～19のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項42】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

化合物が血中グルコースレベルを低下させる、請求項41に記載の方法。

50

【請求項 4 4】

化合物が哺乳類におけるトリグリセリドの血清濃度を低下させる、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

化合物が哺乳類における低密度リポタンパク質の血清濃度を低下させる、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

化合物が哺乳類における高密度リポタンパク質の血清濃度を増大させる、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物である、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターによって調節される障害に関する治療において使用するための化合物。

10

【請求項 4 8】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターによって調節される症状の処置に関する医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれかに記載の化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の使用。

【請求項 4 9】

本明細書中に開示されている、すべての、構造式 I によって示される化合物の製造方法。

【請求項 5 0】

本明細書中に開示されている、すべての、構造式 I によって示される化合物の製造方法。

20

【請求項 5 1】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

{ 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ } - 酢酸、[4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル) - 2 - プロピル - フェノキシ] - 酢酸、{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ } - 酢酸、{ 4 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ } - 酢酸、{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 酢酸、{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸、{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - フェノキシ } - 酢酸、4 - [4 - (4 - カルボキシメトキシ - 3 - メチル - フェノキシメチル) - 5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル] - 安息香酸、および (4 - { 2 - [2 - (4 - ブトキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エチルスルファニル } - 2 - メチル - フェノキシ) - 酢酸、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

30

【請求項 5 2】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

2 - { 2 - (4 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸、2 - { 2 - (3 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸、2 - { 2 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - p - トリルオキシメチルフェノキシ } プロピオン酸、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - o - トリルオキシメチルフェノキシ } プロピオン酸、2 - { 2 - (4 - メトキシフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 -

40

50

メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、2 - メチル - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシメチル) フェノキシ] プロピオン酸、2 - { 2 - (ビフェニル - 2 - イルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、2 - { 2 - (ビフェニル - 4 - イルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

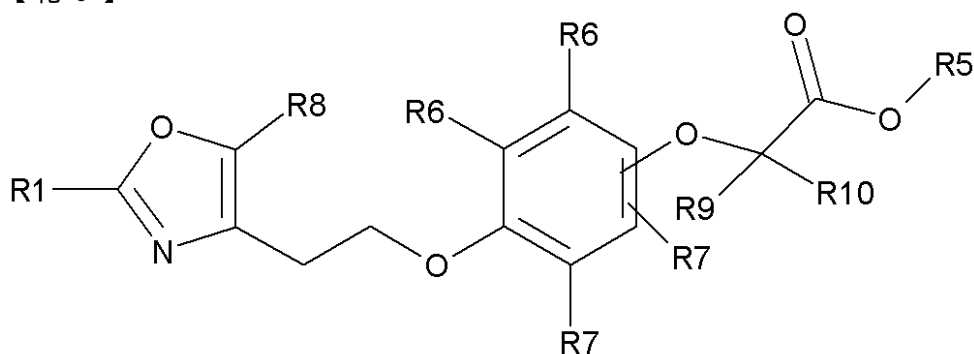
【請求項 5 3】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：2 - { 2 - ベンジルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、MS (ES) m / e 530 (M + 1) . 2 - { 2 - イソプロピルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、2 - { 2 - ベンジルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、2 - { 2 - (4 - フルオロベンジルカルバモイルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

【請求項 5 4】

以下の構造式によって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物：

【化 6】



[式中、R 1 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキル、ヘテロアリール - C 1 - C 4 アルキルまたはシクロアルキル - C 1 - C 4 アルキルから選択される、置換されていないか、あるいは置換されている基であり；

R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルであり；

R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成し；

R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 6 アルコキシベンジル、C 1 - C 6 アルコシアリールまたは式：

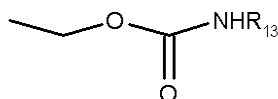
10

20

30

40

【化 7】



で示される基であり；

R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり；

R 10 は C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルであり；

R 13 はベンジル、置換ベンジル、アリール、置換アリール、置換 C 1 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 6 シクロアルキルおよび C 1 - C 6 アルキルからなる群から選択される]

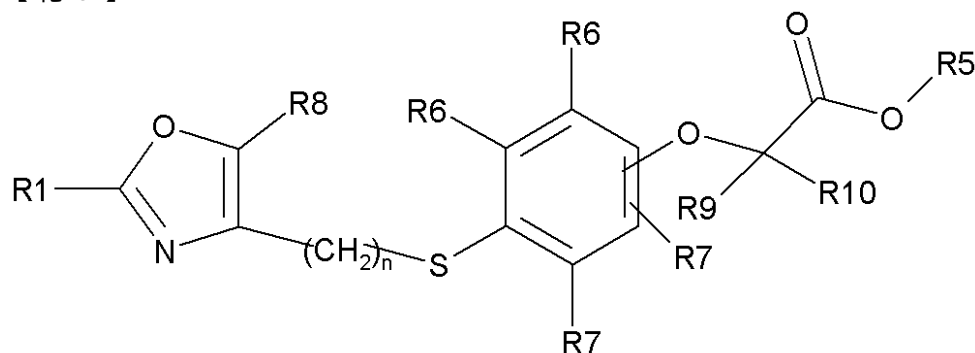
【請求項 55】

R 13 が、ベンジル、置換ベンジル、C 1 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 6 アルキルからなる群から選択される、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 56】

以下の式で示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物：

【化 8】



[式中、n は 1、2、または 3 であり；

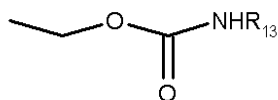
R 1 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキル、ヘテロアリール - C 1 - C 4 アルキルまたはシクロアルキル - C 1 - C 4 アルキルから選択される、置換されていないか、あるいは置換されている基であり；

R 5 は H、C 1 - C 4 アルキルまたはアミノアルキルであり；

R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成し；

R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 6 アルコキシベンジル、C 1 - C 6 アルコキシアリールまたは式：

【化 9】



で示される基であり；

R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルであり；

R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルであり ;
R 1 0 は C 1 - C 1 0 アルキル、C 1 - C 1 0 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルであり ; ならびに、
R 1 3 はベンジル、置換ベンジル、アリール、置換アリール、置換 C 1 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 6 シクロアルキルおよび C 1 - C 6 アルキルからなる群から選択される]
。

【請求項 5 7】

n が 1 である、請求項 5 6 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

n が 2 である、請求項 5 6 に記載の化合物。

10

【請求項 5 9】

R 1 3 がベンジル、置換ベンジル、C 1 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 6 アルキルからなる群から選択される、請求項 5 6、5 7、または 5 8 のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター (P P A R s) は、核ホルモンレセプタースーパーファミリーのメンバーであり、これは遺伝子発現を調節するリガンド活性化転写因子である。種々のサブタイプの P P A R s が発見されている。これらには、P P A R 、 P P A R および P P A R が含まれる。

20

【0002】

P P A R レセプターサブタイプは中および長鎖脂肪酸によって活性化されることが報告されている。これらは、脂肪酸の酸化を刺激するのに関与し、血漿トリグリセリドの実質的減少および低密度リポタンパク質 (L D L) コレステロールの中度の減少を生じると報告されているフィブラート (f i b r a t e s) の活性を有する。P P A R レセプターサブタイプは、脂肪細胞分化プログラムの活性化に関与するが、肝臓でのペルオキシソーム増殖の刺激には関与しないと報告されている。

【0003】

糖尿病は、グルコースを筋および肝細胞での保存のためにグルカゴンに変換する能力が減少しているために血中グルコースレベルを調節する哺乳類の能力が障害されている疾患である。I 型糖尿病では、このグルコース保存能の減少は、インシュリン生産の減少によって生じるものである。「II 型糖尿病」または「非インシュリン依存性真性糖尿病」 (N I D D M) は、主要なインシュリン感受性組織、筋肉、肝臓および脂肪組織でのグルコースおよび脂質代謝に対するインシュリン刺激または調節作用に対する大きな耐性が原因である型の糖尿病である。このインシュリン応答に対する耐性は、筋肉での、グルコース摂取、酸化および保存の不十分なインシュリン活性化および脂肪組織での脂肪溶解、肝臓でのグルコース生産および分泌の不适当的インシュリン退行を生じさせる。これらの細胞がインシュリンに対して脱感作された場合、身体は、異常に高レベルのインシュリンを生産することによって補償することを試み、インシュリン過剰症 (h y p e r i n s u l e m i a) が生じる。インシュリン過剰症は高血圧および体重増と関連する。インシュリンは、インシュリン感受性細胞による血液からのグルコース、アミノ酸およびトリグリセリドの細胞性摂取の促進に関与するため、インシュリン不感受性はトリグリセリドおよび L D L レベルの増大を生じさせ得るものであり、これは心血管疾患の危険因子である。高血圧、体重増加、トリグリセリド量増加、および L D L 増加と組み合わせられたインシュリン過剰症を含む一連の症状は、X 症候群として既知である。

30

40

【0004】

糖尿病に関する現在の処置は、概して、食事および運動での処置をまず含む。しかし、コンプライアンスは乏しいことがあり得、疾患進行時には、血糖降下剤、典型的にはスルホニル尿素での処置がしばしば必要である。スルホニル尿素は肝臓の細胞を刺激し、より多量のインシュリンを分泌させる。しかし、細胞の応答は、結局は失敗し、インシュリ

50

ン注射による処置が必要になる。さらに、スルホニル尿素処置およびインシュリン注射の両者は、低血糖昏睡という生命を脅かす副作用を有する。したがって、これらの処置を使用する患者は注意深く用量を制御しなければならない。

【0005】

チアゾリジンジオン群は、インシュリン感受性細胞の感受性を増大させることが示されている、あるクラスの化合物である。血中のインシュリン量ではなく、インシュリン感受性を増大させることは、低血糖昏睡の可能性を減少させる。チアゾリジンジオン群はPPARレセプターと結合することによってインシュリン感受性を増大させることが示されている。しかし、チアゾリジンジオン群での処置に関連する副作用には、体重増、および、トログリタゾンに関して、肝毒性が含まれる。

10

【0006】

PPAR およびPPAR レセプターは、糖尿病、心血管疾患、肥満症、および胃腸管疾患、例えば炎症性腸疾患に関与する。これらのレセプターを調節し、これらの疾患または症状を予防、処置および/または緩和し、かつ現行の処置の副作用を改善する新規医薬物質に関する必要が存在する。

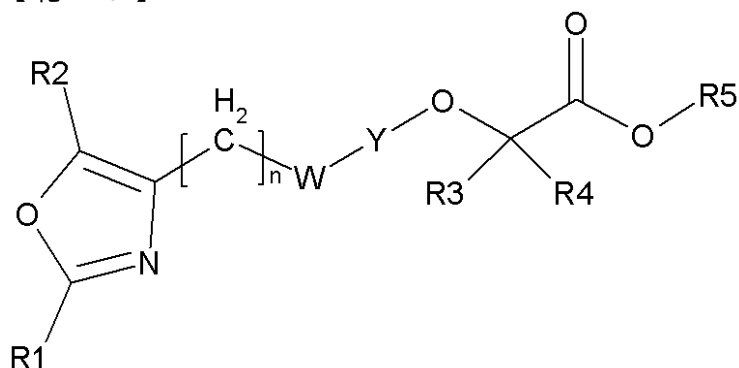
【0007】

発明の要旨

本発明は、構造式Iによって示される化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物に関する：

【化10】

20



30

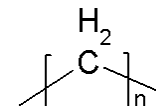
。

【0008】

構造式I

構造式I中、R1は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アリール-C1-C4アルキル、ヘテロアリール-C1-C4アルキルまたはシクロアルキル-C1-C4アルキルから選択される、置換されていないか、あるいは置換されている基である。R2はH、C1-C4アルキルまたはC1-C4ハロアルキルである。ポリメチレン鎖

【化11】



40

は、飽和であるか、あるいは炭素-炭素二重結合を含有していてもよく、ここにnは2、3、または4である。WはOまたはSである。Yは、フェニレン、ナフチレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフチレンから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である。R3はH、C1-C6アルキルまたはC1-C6ハロアルキルである。R4はH、C1-C10アルキル、C1-C10ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルである。しかし、R3およびR4がHである場合、R2はC1-C4アルキルまたはC1-C4ハロアルキルである。R5はH、C1-C4アルキルまたはアミノアルキルである。

50

【0009】

一態様では、本発明はまた、少なくとも1つの化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物またはプロドラッグ、および製薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0010】

別の態様では、本発明は、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを、構造式Iによって表される少なくとも1つの化合物、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物と接触させることによって調節する方法に関する。

【0011】

さらなる態様では、本発明は、構造式Iによって表される化合物の作成方法に関する。

10

【0012】

本発明の化合物および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物は、哺乳類において1またはそれ以上の以下の物質を減少させるため、X症候群、II型糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥満症、coagulationopathy、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、および、X症候群および心血管疾患に関連する他の障害の処置において有効であると考えられる：

グルコース、インシュリン、トリグリセリド、脂肪酸および/またはコレステロール。さらに、この化合物は、これらの症状の処置に現在用いられている化合物より少ない副作用しか示さない。

【0013】

発明の詳しい説明

本発明を記載するのに用いられる用語は、本明細書中で以下の意味を有する。

20

【0014】

本明細書中で用いられる「アルキル基」には、直鎖または分岐鎖のC1 - C6炭化水素が含まれ、これは飽和であるか、あるいは不飽和である。

【0015】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル基」には、C3 - C8炭化水素であって、部分的または完全に飽和であるものが含まれる。

【0016】

本明細書中で用いられる「アリール基」には、炭素環式芳香族環系（例えばフェニル）、縮合多環式芳香族環系（例えばナフチルおよびアントラセニル）および、炭素環式非芳香族環系と縮合した芳香族環系（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル）が含まれる。

30

【0017】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール基」とは、少なくとも1のヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含む芳香族環系である。ヘテロアリール基には、チエニル（「チオフェニル」と称されることもある）、ピリジル、ピロリル、ベンゾフラニル、イソオキサゾリル、およびピリミジニルが含まれる。

【0018】

本明細書中で用いられるアリール - C1 - C4 - アルキル基とは、1 ~ 4炭素原子を有する飽和または不飽和アルキル基によって化合物と連結されているアリール置換基である。

40

【0019】

本明細書中で用いられるヘテロアリール - C1 - C4 - アルキル基とは、1 ~ 4炭素原子を有する飽和または不飽和アルキル基によって化合物と連結されているヘテロアリール置換基である。

【0020】

本明細書中で用いられるシクロアルキル - C1 - C4 - アルキル基とは、1 ~ 4炭素原子を有する飽和または不飽和アルキル基によって化合物に連結されているシクロアルキル置換基である。

【0021】

50

アミノアルキル基とは、式： $-NR_1R_2$ （式中、各 R_1R_2 は独立して $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは両 R_1R_2 はそれらが結合している窒素といっしょになって5または6員ヘテロシクロアルキルを形成する）で示される少なくとも1のアミンで置換されている1～6炭素原子を有するアルキル基である。

【0022】

ヘテロシクロアルキルとは、1またはそれ以上の酸素、窒素または硫黄を含有する芳香族でない環（例えば、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、およびチオモルホリン）である。好ましいヘテロシクロアルキル基はモルホリンである。

【0023】

アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキル基に関する置換基には、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、飽和または不飽和 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、シアノ、カルバモイル、ジオキサボロラン-2-イル、ベンゾイル、または、アリール- $C_1 - C_4$ -アルキル、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシまたはヘテロシクロオキシから選択される置換されているか、あるいは置換されていない基が含まれる。ヘテロアリール基に関する置換基には、ビフェニルがさらに含まれる。アリールに関する好ましい置換基は、 CF_3 、カルボキシ、飽和または不飽和 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、シアノ、カルバモイル、ジオキサボロラン-2-イル、ベンゾイル、または、アリール- $C_1 - C_4$ -アルキル、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシまたはヘテロシクロオキシから選択される置換されているか、あるいは置換されていない基から独立して選択される。

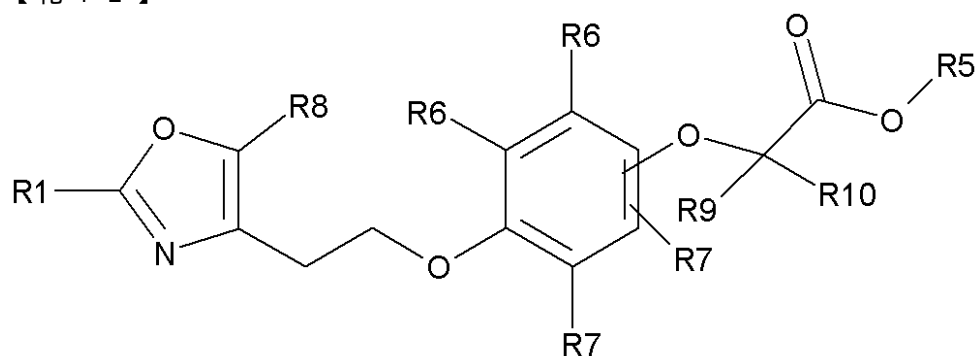
【0024】

フェニレン、ナフチレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフチレン基に関する置換基には、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、シクロアルキル- $C_1 - C_4$ アルキル、またはアリール- $C_1 - C_4$ アルキルが含まれる。

【0025】

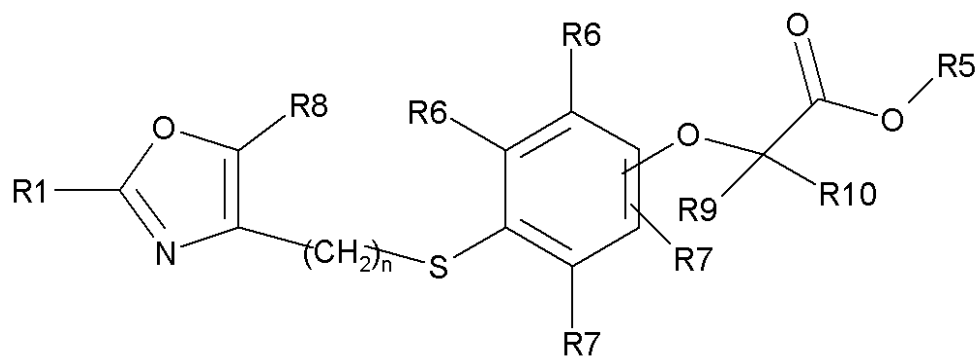
好ましくは、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物に伴い、構造式II：

【化12】



構造式IIa：

【化13】



10

によって示される構造を有する。

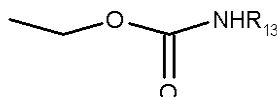
【0026】

構造式 I I および I I a

構造式 I I および I I a 中、R 1 および R 5 は構造式 I に関して定義されている通りである。R 6 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになってナフチルまたは 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルを形成する。R 7 はそれぞれ独立して、H、ハロ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 ハロアルキル、C 1 - C 6 ハロアルコキシ、シクロアルキル - C 1 - C 4 アルキル、またはアリール - C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 6 アルコキシベンジル、C 1 - C 6 アルコシアリールまたは式：

20

【化 1 4】



で示される基である。R 8 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルである。R 9 は C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 ハロアルキルである。R 10 は C 1 - C 10 アルキル、C 1 - C 10 ハロアルキル、または置換されているか、あるいは置換されていないベンジルである。R 13 はベンジル、置換ベンジル、C 1 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 6 アルキルからなる群から選択される。

30

【0027】

ベンジルに関する置換基には、例えば、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルキルオキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシまたはフェニルが含まれる。

【0028】

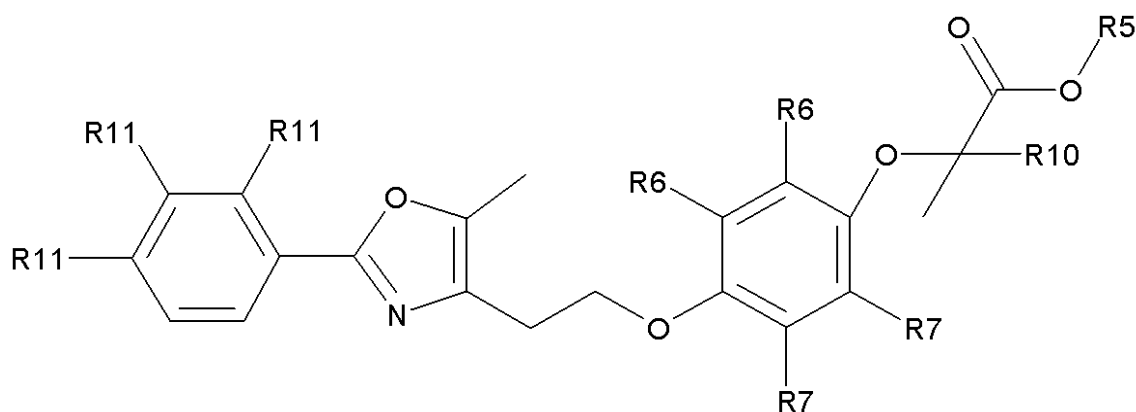
構造式 I I を有する化合物の例には、例えば、実施例 1 - 2、6 - 7、9 - 32、37 - 39 H H および実施例 45、46、48 - 63 に記載の化合物が含まれる。構造式 I I a を有する化合物の例には、例えば、実施例 40、41、42、43、44 および 47 に記載の化合物が含まれる。

40

【0029】

より好ましくは、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物に伴い、構造式 I I I によって表される構造を有する：

【化 1 5】



○

【 0 0 3 0 】

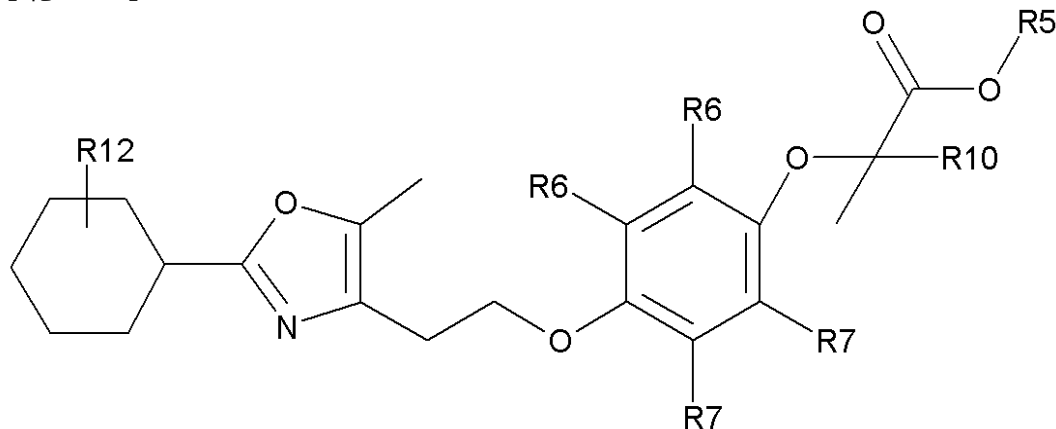
構造式 I I I

構造式 I I I 中、R 5、R 6、R 7 および R 1 0 は構造式 I および I I に関して定義される通りであり、R 1 1 はハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、飽和または不飽和 C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、シアノ、カルバモイル、ジオキサボロラン - 2 - イル、ベンゾイル、または、アリール - C 1 - C 4 - アルキル、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシまたはヘテロシクロ - オキシから選択される置換されているか、あるいは置換されていない基である。

【 0 0 3 1 】

別の好ましい態様では、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物に伴い、構造式 I V で示される構造を有する：

【化 1 6】



○

【 0 0 3 2 】

構造式 I V

構造式 I V では、R 5、R 6、R 7 および R 10 は構造式 I および I I に関して定義される通りであり、シクロヘキシルの第 1, 2, 3 または 4 の炭素位置における置換基である R 12 は、H、アリールまたは C 1 - C 4 アルキルである。

【 0 0 3 3 】

構造式 I の化合物は、1 またはそれ以上のキラル中心を含有することができ、種々の光学活性型で存在し得る。構造式 I の化合物が 1 キラル中心を含有する場合、この化合物は 2 エナンチオマー型で存在し、本発明には、両エナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物、例えばラセミ混合物が含まれる。エナンチオマーは当業者に既知の方法、例えば結晶化によって分離可能なジアステレオ異性体塩の形成；例えば結晶化、気体 - 液体または液体クロマトグラフィーによって分離可能なジアステレオ異性体誘導体または複合体の形成

；エナンチオ選択的試薬、例えば酵素によるエステル化を用いる１エナンチオマーの選択反応；または、キラル環境下、例えばキラル支持体、例えば結合キラルリガンドを伴うシリカ上またはキラル溶媒の存在下での気体－液体または液体クロマトグラフィーによって分割できる。上記分離手法のいずれかによって所望のエナンチオマーが別の化学物質に変換される場合、所望のエナンチオマー型を遊離するさらなる工程が必要であることが理解されよう。別法では、光学活性の試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成によってか、あるいは一方のエナンチオマーを不斉変換によって他方のエナンチオマーに変換することによって特定のエナンチオマーを合成することができる。

【００３４】

構造式Ⅰによって示される化合物が１以上のキラル置換基を有する場合、これはジアステレオ異性体で存在し得る。ジアステレオ異性体対は当業者に既知の方法、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、各対内の個々のエナンチオマーは上記のように分離することができる。本発明には、構造式Ⅰの化合物の各ジアステレオ異性体およびその混合物が含まれる。

10

【００３５】

構造式Ⅰの特定の化合物は、分離することができる種々の安定なコンフォメーション型で存在し得る。不斉単結合について、例えば立体障害または環の歪みのために制限された回転のせいで生じるねじれ不斉は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明には、構造式Ⅰの化合物の各コンフォメーション異性体およびその混合物が含まれる。

【００３６】

構造式Ⅰの特定の化合物は双性イオン型で存在し得るものであり、本発明には、構造式Ⅰの化合物の各双性イオン型およびその混合物が含まれる。

20

【００３７】

構造式Ⅰの特定化合物およびその塩は１以上の結晶型で存在し得る。構造式Ⅰで示される化合物の多形は本発明の部分を形成し、種々の条件下で構造式Ⅰの化合物を結晶化することによって調製することができる。例えば、再結晶に関して種々の溶媒または溶媒混合物を用い；種々の温度で結晶化し；結晶時に、非常に高速から非常に低速冷却までの範囲の種々の様式で冷却する。多形はまた、構造式Ⅰの化合物を加熱または融解した後、徐冷または急速冷却することによっても得ることができる。多形の存在は、固形プローブ n m r 分光法、i r 分光法、示差走査熱量測定、粉末 X 線回折またはそのような他の技術によって測定することができる。

30

【００３８】

構造式Ⅰの特定化合物およびその塩は１以上の結晶型で存在し得るものであり、本発明には各結晶型およびその混合物が含まれる。

【００３９】

構造式Ⅰの特定の化合物およびその塩はまた、溶媒和物型、例えば水和物型で存在し得るものであり、本発明には、各溶媒和物およびその混合物が含まれる。

【００４０】

「製薬的に許容される塩」とは、構造式Ⅰの化合物の塩であって、哺乳類に実質的に無毒である塩を意味する。典型的な製薬的に許容される塩には、本発明化合物を無機酸または有機酸、または有機塩基または無機塩基と反応させることによって調製される塩が含まれる。このような塩はそれぞれ塩基付加塩として知られている。本発明の任意の塩の部分を形成する特定の対イオンは、塩が全体として製薬的に許容され、この対イオンが全体としての塩に対する望ましくない性質に寄与しない限り、重要な性質のものではないことが認識されるべきである。

40

【００４１】

酸性部分のせいで、構造式Ⅰの化合物は製薬的に許容される塩基と塩を形成する。塩基付加塩のいくつかの例には、金属塩、例えばアルミニウム；アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムまたはカリウム；ならびにアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウム、アンモニウム、または置換されたアンモニウム塩が含まれる。置換されたアン

50

モニウム塩の例には、例えば、低級アルキルアミン、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン、例えばピシクロヘキシルアミンまたはジベンジルピペリジン、N-ベンジル-フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン(dehydroabietylamine)、N,N'-ビスデヒドロ-アビエチルアミン、グルカミン(glucamine)、N-メチルグルカミン；ピリジン型の塩基、例えばピリジン、コリジン(collidine)、キニン(quinine)またはキノリン；および塩基性アミノ酸、例えばリシンおよびアルギニンの塩が含まれる。

【0042】

無機塩基の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0043】

塩基性基で置換されている構造式Iの化合物は、製薬的に許容される酸との塩として存在し得る。本発明にはそのような塩が含まれる。このような塩の例には、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩[例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩またはその混合物(ラセミ混合物を含む)]、コハク酸塩、安息香酸塩およびアミノ酸、例えばグルタミン酸との塩が含まれる。

【0044】

これらの塩は当業者に既知の方法によって調製することができる。

【0045】

構造式Iの特定の化合物およびその塩は、溶媒和物型、例えば水和物として存在することができ、本発明には各溶媒和物およびその混合物が含まれる。

【0046】

化学的または代謝的に分解される基を有し、加溶媒分解または生理学的条件下にて、インビボで医薬的に活性な本発明化合物になるプロドラッグは本発明の化合物である。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体、例えば、親酸性化合物を適当なアルコールと反応させることによって調製されるエステル、または親酸化合物を適当なアミンと反応させることによって調製されるアミドが含まれる。本発明化合物上の酸性基から誘導される単脂肪族または芳香族エステルは好ましいプロドラッグである。二重エステル型プロドラッグ、例えば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを調製するのが好ましいこともある。プロドラッグとして特に好ましいエステルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、モルホリノエチル、およびN,N-ジエチルグリコールアミドである。

【0047】

メチルエステルプロドラッグは、溶媒、例えばメタノール中の酸型の式Iの化合物を酸または塩基エステル化触媒(例えばNaOH、H₂SO₄)と反応させることによって調製することができる。エチルエステルプロドラッグは、メタノールの代わりにエタノールを用いて同様に調製される。モルホリノエチルエステルプロドラッグは、(溶媒、例えばジメチルホルムアミド中の)構造式Iの化合物のナトリウム塩と4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA, Item No. C4, 220-3から入手可能)を反応させることによって調製することができる。

【0048】

用語「活性成分」とは、構造式Iに一般的に記載されている化合物ならびにこのような化合物の塩、溶媒和物、およびプロドラッグを意味する。

【0049】

用語「製薬的(医薬的)に許容される」とは、担体、希釈剤、賦形剤および塩が組成物の

10

20

30

40

50

他の成分とコンパチブルでなければならず、その服用者に有害であってはならないことを意味する。本発明の医薬組成物は、周知で容易に入手可能な成分を用いて当分野に既知の手法により製造される。

【0050】

「予防」とは、服用者が、本明細書中に記載のいずれかの病理学的症状を被るか、あるいは発症する可能性を減少させることを意味する。

【0051】

「処置」とは、疾患または症状を仲介すること、およびそのさらなる進行を予防または緩和すること、またはこの疾患または症状に付随する徴候を改善することを意味する。

【0052】

「医薬有効量」とは、組織、全身、または哺乳類の生物学的または医学的応答を誘発する、化合物またはその塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグの量を意味する。このような量は、疾患または症状の発症を受けやすいと考えられる患者に予防的に投与できる。患者に予防的に投与された場合、このような量は仲介される症状の重篤度を予防または減少させるにも有効であり得る。このような量は、疾患または症状を仲介するPPARレセプター、例えばPPAR またはPPAR レセプターを調節するのに十分な量を含むことが意図される。PPAR またはPPAR レセプターによって媒介される症状には、糖尿病、心血管疾患、X症候群、肥満および胃腸管疾患が含まれる。

10

【0053】

「哺乳類」とは、分類学上哺乳類綱のメンバーである個々の動物を意味する。哺乳類綱には、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウス、およびラットが含まれる。

20

【0054】

ヒトへの投与が最も好ましい。本発明の化合物および組成物が投与されるヒトは、制御血液グルコースレベルは、医学的介入なしには適切に制御されていないが、ヒト血液中に内因性インシュリンが存在する疾患または症状を有する。非インシュリン依存性糖尿病(NIDDM)は、インシュリンが、通常以上の量、血液中に存在するが、組織でのインシュリン作用に対する感受性が耐性(抵抗性)であるか、あるいは欠乏していることを特徴とする慢性疾患または症状である。本発明の化合物および組成物はまた、インシュリン感受性に関する急性または一過性の障害、例えば外科手術、外傷、心筋梗塞、などの後に生じることがある障害を処置するのに有用である。本発明の化合物および組成物はまた、血清トリグリセリドレベルを減少させるのに有用である。遺伝的素因によってか、あるいは高脂肪食によって生じるトリグリセリド量の増大は、心疾患、脳卒中、および循環器系障害および疾患の発症の危険要因である。当業者である医師であれば、本発明化合物および組成物の投与によって恩恵を受けるであろうヒトの同定方法を知っているであろう。

30

【0055】

本発明は、ヒトまたは非ヒト哺乳類における高血糖症の処置および/または予防方法であって、その必要がある高血糖症のヒトまたは非ヒト哺乳類に、有効な、無毒の量の一般式(I)の化合物、またはその互変異性体および/または製薬的に許容されるその塩および/または製薬的に許容されるその溶媒和物を投与することを含む方法をさらに提供する。

40

【0056】

これらは、ヒトまたは非ヒト動物におけるX症候群、糖尿病および関連する内分泌および心血管障害および疾患の予防または処置において治療物質として有用である。

【0057】

本発明はまた、PPAR またはPPAR が仲介する症状を処置するための医薬品の製造のための、単独または組み合わせの、上記式Iの化合物の使用に関する。

【0058】

治療有効量の構造式Iの化合物は、X症候群の処置、糖尿病、肥満の処置、トリグリセリドレベルの減少、高密度リポタンパク質の血漿レベルの増大、およびアテローム性動脈硬

50

化症の発症の危険性の処置、予防または減少、および哺乳類、特にヒトにおける第一の、またはその後のアテローム性動脈硬化性疾患イベントを有する危険性の予防または減少に有用な医薬品の製造に用いることができる。概して、治療有効量の本発明の化合物は、(1)典型的に、患者の血清グルコースレベル、またはより具体的には、HbA_{1c}を約0.7%またはそれ以上減少させ；(2)典型的に、患者の血清トリグリセリドレベルを約20%またはそれ以上減少させ、ならびに(3)患者の血清HDLレベルを増大させる。好ましくは、HDL量は約30%またはそれ以上増大する。

【0059】

さらに、有効量の構造式Iの化合物および以下からなる群から選択される治療有効量の1またはそれ以上の活性物質は、上記処置に有用な医薬品の製造に関してともに用いることができる：抗高脂血症物質、血漿HDL-増大物質、抗高コレステロール血症物質、フィブレート、ビタミン、アスピリン、インシュリン分泌促進物質、インシュリンなど。

【0060】

有益には、構造式Iの化合物を含有する組成物またはその塩は単位投与剤型で提供することができ、好ましくは約1~約500mgを含有する各単位投与剤型が投与されるが、当然、実際に投与すべき構造式Iの化合物または化合物群の量は、すべての関連状況に照らして、医師により決定されることが容易に理解されよう。

【0061】

本明細書中で用いられるX症候群には、前糖尿病インシュリン耐性症候群および結果としてのその合併症、インシュリン耐性、非インシュリン依存性糖尿病、異脂肪血症、高血糖症肥満症、凝固障害、高血圧症および他の糖尿病に付随する合併症が含まれる。本明細書中に記載される方法および処置には上記のものが含まれ、以下のいずれか、または任意の組み合わせの処置および/または予防を含む：前糖尿病インシュリン耐性症候群、結果としてのその合併症、インシュリン耐性、II型または非インシュリン依存性糖尿病、異脂肪血症、高血糖症、肥満症および糖尿病に付随する合併症、例えば心血管疾患、特にアテローム性動脈硬化症。

【0062】

組成物は、本明細書中に詳しく説明される同一の全般的様式で製剤化され、投与される。本発明の化合物は、単独または、所望の標的治療に応じて、1またはそれ以上の追加の活性物質と組み合わせて有効に用いることができる。混合治療には、構造式Iの化合物および1またはそれ以上の追加の活性物質を含有する単一の医薬投与製剤を投与すること、ならびに構造式Iの化合物および各活性物質をそのそれぞれ別個の医薬投与製剤にて投与することが含まれる。例えば構造式Iの化合物およびインシュリン分泌促進物質、例えばピグアナイド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、インシュリン、または-グルコシダーゼインヒビターをいっしょに、単一経口投与組成物、例えば錠剤またはカプセル剤にて患者に投与でき、あるいは各物質を別々の経口投与製剤として投与できる。別々の投与製剤を用いる場合、構造式Iの化合物および1またはそれ以上の追加の活性物質を本質的に同じ時に、すなわち同時に、または別の少し時間をずらして、すなわち連続的に投与でき；組み合わせの治療はすべてのこれらの投与計画を含むと理解される。

【0063】

アテローム性動脈硬化症の組み合わせの処置または予防の例は、構造式Iの化合物またはその塩を1またはそれ以上の以下の活性物質と組み合わせて投与するものであり得る：抗高脂血症物質；血漿HDL-増大物質；抗高コレステロール血症物質；フィブレート；ビタミン；アスピリン、など。上記のように、構造式Iの化合物は、1以上の追加の活性物質と組み合わせて投与できる。

【0064】

組み合わせ治療の別の例は、糖尿病および関連する障害の処置に見られ、ここでは、構造式Iの化合物、その塩は、例えばスルホニル尿素、ピグアナイド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼインヒビター、他のインシュリン分泌促進物質、インシュリンならびにアテローム性動脈硬化症の処置に関して上に記載される活性物質とともに有効に使用で

きる。

【0065】

本発明の化合物、および製薬的に許容される塩、溶媒和物およびその水和物は、価値ある医薬的性質を有し、治療有効量の本発明化合物、またはその製薬的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグを、1またはそれ以上の製薬的に許容される賦形剤とともに含有する医薬組成物において使用可能である。賦形剤は、担体、希釈剤、充填剤、香料、甘味料、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、湿潤剤、結合剤、崩壊剤、カプセル化材料および他の慣用のアジュバント（これらに限定されない）のような不活性な物質である。適当な製剤は選択される投与経路に応じる。医薬組成物は典型的に約1～約99重量パーセントの活性成分、すなわち本発明の化合物を含有する。

10

【0066】

好ましくは、医薬組成物は単位投与剤型である。「単位投与剤型」とは、ヒト患者または他の哺乳類における投与に適する、単位投与量を含む物理的に別個の単位である。例えば、単位投与剤型は、1カプセル剤または錠剤、または多数のカプセル剤または錠剤であり得る。「単位投与量」とは、1またはそれ以上の製薬的に許容される賦形剤と混合され、所望の治療効果を生じるように計算された本発明の活性化合物のあらかじめ決められた量である。単位投与量中の活性成分の量は、関与する具体的処置にしたがって、約0.1から約1000mgまたはそれ以上まで変化または調節することができる。

【0067】

本発明の化合物を用いる投与計画は、医学または獣医学分野の当業者により、服用者の種、年齢、体重、性、および医学的症状、処置される症状の重篤度、投与経路、服用者の代謝および排泄機能のレベル、用いられる投与量、用いられる具体的化合物およびその塩など（これらに限定されない）を含む種々の要因を考慮して選択される。

20

【0068】

好ましくは、本発明の化合物を1日1回の投与量で投与するか、あるいはトータルの1日の投与量を分割投与量で、1日2回、3回またはそれ以上投与することができる。デリバリーが経皮剤型を介するものである場合、当然投与は継続的である。

【0069】

本発明の医薬組成物の適当な投与経路には、例えば、経口、点眼、経直腸、経粘膜、局所、または腸投与；非経口デリバリー（ボラスまたは注入）、例えば筋肉内、皮下、骨髄内注射、ならびにくも膜下、直接心室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射が含まれる。本発明の化合物はまた、標的化されたドラッグデリバリー系、例えば、内皮細胞特異的抗体でコーティングされたりポソームにおいて投与できる。

30

【0070】

経口投与に関して、活性化合物を当分野に周知の製薬的に許容される担体と組み合わせることによって、化合物を容易に製剤化できる。このような担体は、処置される患者が経口摂取するために、本発明化合物を錠剤、丸剤、粉末剤、サシエ剤、顆粒剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、エリキシル剤、チンキ剤、ゲル剤、エマルジョン剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。経口使用用の医薬組成物は、活性化合物を固形賦形剤と混合し、任意的に得られた混合物を粉碎し、所望であれば適当な補助剤を加えた後、顆粒の混合物をプロセッシングして錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、作成することができる。

40

【0071】

錠剤またはカプセル剤の剤型での経口投与に関して、活性成分を、経口の、無毒の、製薬的に許容される担体、例えばラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなど（これらに限定されない）と；任意的に崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、メイズ、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンガム、アルギン酸またはその塩例えばアルギン酸ナトリウムなど（これらに限定されない）；および任意的に結合剤、例えばゼラチン、アカシア、天然糖、ベータ-ラクトー

50

ス、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど（これらに限定されない）；ならびに任意的に、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルクなど（これらに限定されない）とともに混合することができる。単位投与剤型がカプセル剤である場合、上記型の物質に加えて、液状担体、例えば脂肪油を含有させることができる。

【0072】

固形製剤には、粉末剤、錠剤およびカプセル剤が含まれる。固形担体は、香料、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤、崩壊剤およびカプセル化材料として作用することができる1またはそれ以上の物質であってよい。

10

【0073】

粉末剤では、担体は細かく分割された固形物であり、これは細かく分割された活性成分と混合される。錠剤では、活性成分は、必要な結合性質を有する担体と適当な割合で混合され、所望の形およびサイズに成形される。

【0074】

種々の他の物質を、コーティングとして、あるいは投与単位の物理的型を修飾するために存在させることができる。例えば、錠剤はセラック、糖または両者でコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤には、活性成分に加えて、甘味料としてのスクロース、保存剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、着色料および香料、例えばチェリーまたはオレンジフレーバーを含有させることができる。

20

【0075】

滅菌液状製剤には、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性成分は、製薬的に許容される担体、例えば滅菌水、滅菌有機溶媒、または滅菌水および滅菌有機溶媒両者の混合物中に溶解または懸濁できる。

【0076】

活性成分はまた、適当な有機溶媒、例えば水性プロピレングリコール中に溶解できる。他の組成物は、細かく分割された活性成分を水性デンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中または適当な油状物中に拡散させることによって作成できる。

【0077】

糖衣錠コアには適当なコーティングが施される。この目的のため、濃縮された糖溶液を用いることができ、これには、場合により、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有させることができる。錠剤または糖衣錠コーティングには、同定のために、あるいは活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けするために、染料または顔料を加えることができる。

30

【0078】

経口で使用可能な医薬調製物には、ゼラチンからなるプッシュフィットカプセル剤（push-fit capsules）、ならびに、ゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールからなるソフト密封カプセル剤が含まれる。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分を、充填剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および/または滑沢剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムおよび、場合により、安定化剤と組み合わせて含有可能である。ソフトカプセル剤では、活性成分を、適当な液状物、例えば脂肪油、液状パラフィン、または液状ポリエチレングリコールに溶解または懸濁することができる。さらに安定化剤を加えてもよい。

40

【0079】

経口投与用のすべての製剤は、そのような投与に適した用量であるべきである。具体的には、経口投与に適当な組成物は単位投与剤型、例えば錠剤およびカプセル剤である。

【0080】

非経口投与に関して、本発明の化合物、またはその塩を滅菌した水性溶媒または有機溶媒

50

と混合し、注射溶液または懸濁剤を作成できる。注射用の製剤は、単位投与剤型、例えばアンプル中または複数用量容器中にて、添加保存剤とともに存在し得る。組成物は、油状または水性ビヒクル中、懸濁剤、溶液剤またはエマルジョン剤のような剤型をとり得、製剤化物質、例えば懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤を含むことができる。注射用途に適する製薬的剤型には、滅菌水溶液または分散物および、滅菌注射溶液または分散物を即時に調製するための滅菌粉末剤が含まれる。すべての場合において、剤型は滅菌されていなければならない、それぞれ注射能を有する程度に流動性を有しなければならない。これは製造および保存条件下で安定でなければならない、任意の汚染に対して保存されなければならない。担体は、例えば水、好ましくは生理学的にコンパチブルなバッファー、例えばハanks溶液、リンガー溶液または生理食塩水バッファー、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、その適当な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒体であってよい。通常の保存および使用条件下、これらの調製物は、微生物の生育を予防するために保存剤を含有する。

10

【0081】

このように調製された注射溶液は、次いで静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内注射でき、ヒトにおいて筋肉内投与が好ましい。

【0082】

経粘膜投与に関して、浸透すべき障壁に適当な浸透剤が製剤中に使用される。このような浸透剤は当分野において一般に既知である。活性化合物はまた、例えば液滴またはスプレーとして鼻腔内投与できる。

20

【0083】

頬側投与に関して、組成物は、慣用の様式で製剤化された錠剤またはトローチ剤の剤型であり得る。

【0084】

吸入による投与に関して、本発明において使用する化合物は、適当なプロペラント、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当な気体を使用する、圧縮パックまたは噴霧器からの乾燥粉末吸入剤、またはエアロゾルスプレー放出の形態で都合良くデリバリーされる。圧縮エアロゾルの場合、測定量をデリバリーするバルブを提供することによって単位投与量を測定することができる。吸入器または吹き入れ器において使用するためのゼラチンカプセルおよびカートリッジは、化合物および適当な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンの粉末混合物を含有して製剤化することができる。

30

【0085】

本発明の医薬組成物は、それ自身既知の様式で、例えば慣用の混合、溶解、顆粒化、糖衣作成、微粒子化、乳化、カプセル化、封入化または凍結乾燥化プロセスの手段により製造できる。

【0086】

本発明組成物の作成では、活性成分を、通常、担体と混合し、または担体によって希釈し、または、カプセル、サシエ、ペーパーまたは他の容器の形態であり得る担体中に包含させる。担体が希釈剤として作用する場合、これは、ビヒクルとして作用する固形、凍結乾燥された固形またはペースト、半固形、または液状材料であり得、また錠剤、丸剤、粉末剤、トローチ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固形物としてか、あるいは液状媒体中）、または、例えば10重量%までの活性化合物を含有する軟膏剤の剤型であってよい。本発明化合物は投与前に製剤化するのが好ましい。

40

【0087】

以下の医薬製剤例1~8は、単に例示的であり、いかなる意味においても本発明の範囲の限定を意図しない。「活性成分」とは、構造式Iに記載の化合物またはその塩を意味する。

50

【 0 0 8 8 】

製剤例 1

以下の成分を用いて、ゼラチン硬カプセル剤を製造する。

	量 (m g / カプセル)
活性成分	2 5 0
乾燥デンプン	2 0 0
ステアリン酸マグネシウム	1 0
総量	4 6 0 m g

10

【 0 0 8 9 】

製剤例 2

以下の成分を用いて錠剤を製造する。

	量 (m g / 錠)
活性成分	2 5 0
微結晶セルロース	4 0 0
フューム化二酸化ケイ素	1 0
ステアリン酸	5
総量	6 6 5 m g

20

30

成分を混合し、各 6 6 5 m g 重量の錠剤を成形する。

【 0 0 9 0 】

製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を調製する。

	重量
活性成分	0 . 2 5
エタノール	2 5 . 7 5
プロペラント 2 2 (クロロフルオロメタン)	7 4 . 0 0
総量	1 0 0 . 0 0

40

活性成分をエタノールと混合し、混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、3 0 に冷却し、充填装置に移す。必要量をステンレス鋼容器に移し、残りのプロペラントで希釈する。次いでバルブユニットをこの容器に取り付ける。

【 0 0 9 1 】

50

製剤例 4

各 6 0 m g の活性成分を含む錠剤を以下のように作成する。

活性成分	6 0 m g
デンプン	4 5 m g
微結晶セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン (10%水溶液)	4 m g
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
タルク	1 m g
総量	1 5 0 m g

10

活性成分、デンプンおよびセルロースを N o . 4 5 メッシュ米国ふるいに通し、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、次いで混合物を N o . 1 4 メッシュ米国ふるいに通す。このように作成された顆粒を 5 0 で乾燥し、N o . 1 8 メッシュ米国ふるいに通す。カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをあらかじめ N o . 6 0 メッシュ米国ふるいに通しておき、これを次いで顆粒に加え、混合した後、打錠機で成形し、各 1 5 0 m g 重量の錠剤を得る。

20

【 0 0 9 2 】

製剤例 5

各 8 0 m g の活性成分を含むカプセル剤を以下のように作成する。

活性成分	8 0 m g
デンプン	5 9 m g
微結晶セルロース	5 9 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
総量	2 0 0 m g

30

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、N o . 4 5 メッシュ米国ふるいに通し、2 0 0 m g 量をゼラチン硬カプセルに充填する。

【 0 0 9 3 】

40

製剤例 6

各 2 2 5 m g の活性成分を含む坐剤を以下のように作製する。

活性成分	2 2 5 m g
飽和脂肪酸グリセリド	2 , 0 0 0 m g
総量	2 , 2 2 5 m g

活性成分を N o . 6 0 メッシュ米国ふるいに通し、必要最小限の加熱を用いてあらかじめ

50

融解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次いで混合物を呼称 2 g 容量の坐剤型に注ぎ、冷却する。

【 0 0 9 4 】

製剤例 7

各 5 0 m g の活性成分を含有する懸濁剤を以下のように作成する。

活性成分	5 0 m g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 0 m g
シロップ	1 . 2 5 m L
安息香酸溶液	0 . 1 0 m L
香料	適量
着色料	適量
精製水を加えた総量	5 m L

10

活性成分を N o . 4 5 メッシュ米国ふるいに通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合し、なめらかなペーストを形成する。安息香酸溶液、香料および着色料を適量の水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで十分な水を加え、必要量を作成する。

20

【 0 0 9 5 】

製剤例 8

静脈内製剤を以下のように作成する。

活性成分	1 0 0 m g
等張食塩水	1 , 0 0 0 m L

30

一般には、上記材料の溶液を、1 m L / 分の速度で患者に静脈内投与する。

【 0 0 9 6 】

本発明化合物のさらに別の態様では、化合物を、例えば炭素 - 1 4 を用いて放射性標識するか、あるいはトリチウム化する。放射性標識化またはトリチウム化化合物は、新規 P P A R および P P A R アゴニストを同定するインビトロアッセイ用の参照標準として有用である。

【 0 0 9 7 】

合成

本発明の化合物は、2 - (R 1 - 置換) - 5 - R 2 - 置換 - オキサゾール - 4 - イルエチルスルホニルエステルを 2 - R 4 - 置換 - (4 - フェノキシ) - アルカン酸エステルと反応させることによって形成された。一般に、スルホニルエステル化学中間体は、反応式 I A および I B に示される 2 の異なる経路を介して合成され、一方、反応式 I I はプロピオン酸化学中間体の作成に用いられる典型的な合成方法である。これら化学中間体からの本発明化合物の製造は反応式 I I に示されている。

40

【 0 0 9 8 】

反応式 I A では、第一工程は、酸、例えば濃塩酸水溶液または、好ましくは、塩酸ガスで飽和された酢酸の存在下における、構造式 I A - 1 によって示されるジオンモノオキシムの、構造式 I A - 2 によって示される R 1 - 置換アルデヒドとの縮合である。典型的には、約 0 ~ 約 2 0 の一定温度で約 1 5 分 ~ 約 1 時間、酢酸中のジオンモノオキシムおよ

50

び R 1 - 置換アルデヒドの溶液を通して塩化水素をバブルする。縮合産物は構造式 I A - 3 で示されるオキサゾール n - オキシドである。

【 0 0 9 9 】

オキサゾール n - オキシドを、次いで不活性溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホルム中、リンオキシハライド、例えば酸塩化リンまたは酸臭化リンで処理し、構造式 I A - 4 によって示される 2 - (R 1 - 置換) - 4 - ハロメチル - オキサゾールを形成させる。この反応は、典型的に、用いる溶媒の還流温度で行い、約 1 5 分 ~ 約 1 時間で完了する。

【 0 1 0 0 】

次いで、2 - (R 1 - 置換) - 4 - クロロメチル - オキサゾールをシアニドおよびヨーダイド塩で処理し、構造式 I A - 5 で示される 2 - (R 1 - 置換) - 4 - シアノメチル - オキサゾールを形成する。この反応は典型的に、極性非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、約 8 0 ~ 約 1 2 0 の温度で約 1 時間 ~ 約 6 時間行う。好ましくは、シアニドおよびヨーダイド塩はシアン化カリウムおよびヨウ化カリウムである。

10

【 0 1 0 1 】

2 - (R 1 - 置換) - 4 - シアノメチル - オキサゾールのシアノ基は、アルカリ金属の水酸化物で処理することによって、カルボン酸基に変換し、構造式 I A - 6 によって示される 2 - (R 1 - 置換) - 4 - カルボキシメチル - オキサゾールを形成する。一般にこの反応は、水溶液中、約 8 0 ~ 約 1 0 0 で行う。水性溶液中のアルカリ金属の水酸化物の濃度は典型的に約 2 5 % ~ 約 8 5 % (重量 / 容量) である。好ましくは、アルカリ金属の水酸化物は水酸化カリウムである。

20

【 0 1 0 2 】

次いで、2 - (R 1 - 置換) - 4 - カルボキシメチル - オキサゾールをカルボン酸還元剤、例えばボランまたは水素化アルミニウムリチウムと反応させ、構造式 I A - 7 によって示される 2 - (R 1 - 置換) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - オキサゾール中間体を形成する。この反応は典型的に、エーテル溶媒、例えばテトラヒドロフラン (T H F)、ジオキサン、またはエチルエーテル中の無水条件下で行う。用いられる還元剤がボランである場合、これは典型的に、エーテル溶媒との複合体、例えば B H ₃ - T H F 複合体を形成する。エーテル溶媒中の濃度約 0 . 5 M ~ 約 1 . 5 M のボラン複合体を有する溶液を、エーテル溶媒中の 0 . 1 M ~ 1 . 3 M の 2 - (R 1 - 置換) - 4 - カルボキシメチル - オキサゾールの溶液に滴加する。反応温度は約 2 0 ~ 約 4 0 である。典型的には、この反応は約 1 時間 ~ 約 5 時間で完了する。

30

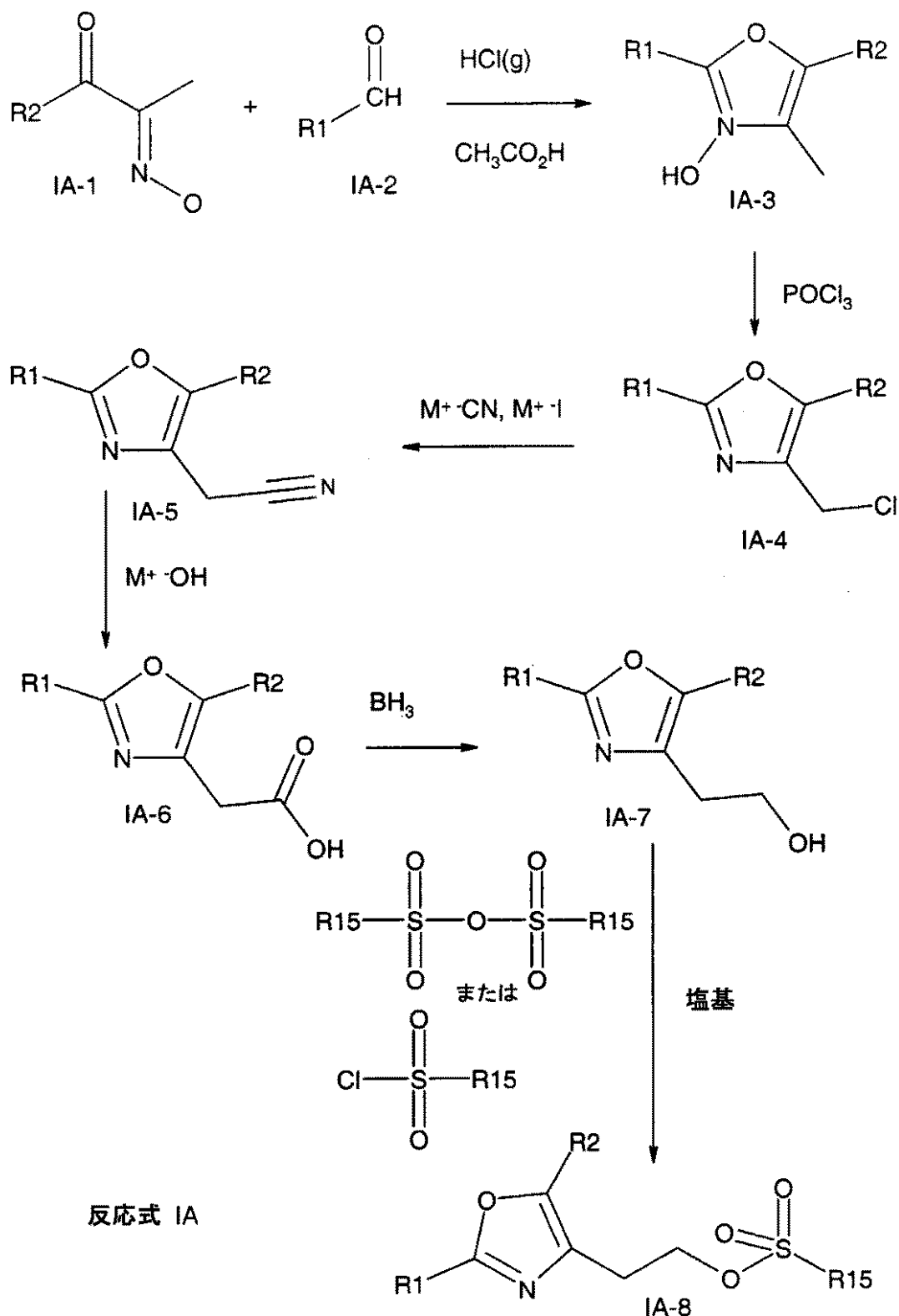
【 0 1 0 3 】

次いで構造式 I A - 7 によって示される化学中間体を、塩基の存在下、スルホニルの無水物、例えばトシル無水物またはメシル無水物、またはスルホニルハライド、例えばトシルクロライドまたはメシルクロライドで処理することによって、構造式 I A - 8 によって示される 2 - (R 1 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル) エチルスルホニルエステルに変換する。この反応は、典型的に、非プロトン塩基、例えばピリジンおよび N , N - ジメチルアミノピリジン (D M A P) の存在下、非プロトン溶媒、例えばメチレンクロライド中で行う。この反応は約 0 . 5 時間 ~ 約 5 時間で完了する。

40

【 0 1 0 4 】

【 化 1 7 】



10

20

30

40

50

【0105】

反応式 I B 中、第一工程は、弱塩基の存在下における、構造式 I B - 1 によって示される -メチル L-アスパルテートの、R1-置換酸クロライドとの縮合であり、構造式 I B - 3 によって示されるアミドが形成される。典型的には、この反応はアセトン/水溶媒中、カルボナート塩基、例えば炭酸カリウムまたはナトリウムの存在下で行う。R1-置換酸クロライドを、約 0 ~ 約 10 にて、アセトン/水中の -メチル L-アスパルテートの溶液に加え、反応物を、約 60 分 ~ 2 時間、室温にあたためる。

【0106】

この酸を、塩基、例えばピリジンおよび無水物、例えば酢酸、*n*-プロピルまたはトリフルオロ酢酸の無水物で処理し、構造式 I B - 4 によって示される R 2 - 置換ケトンを形成する。この反応は、典型的に、90 で行い、約 90 分から約 2 時間で完了する。

【0107】

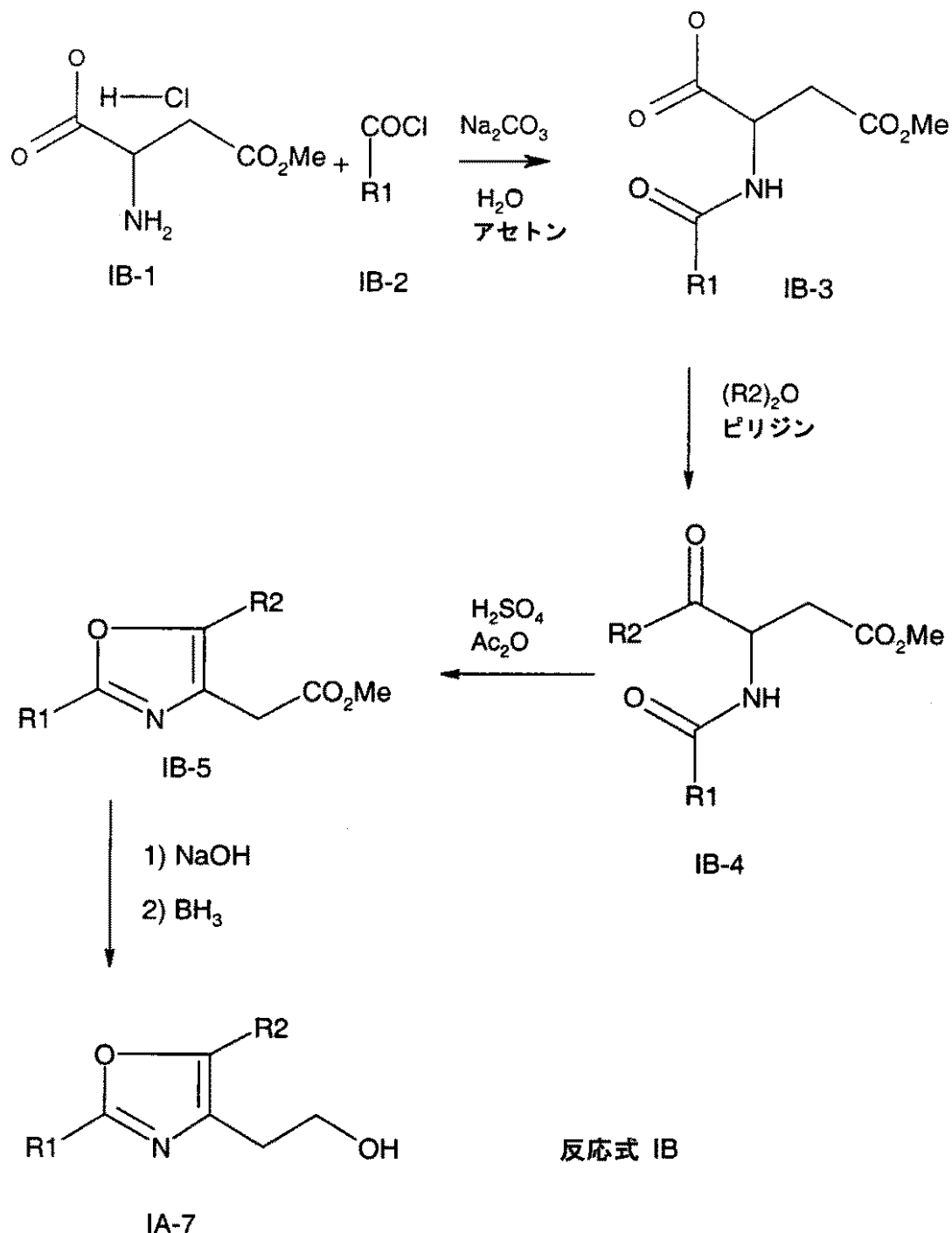
R 2 置換ケトンのシクロ - 脱水は、プロトン酸、例えば硫酸を、無水酢酸の存在下で用いて完了し、構造式 I B - 5 によって示される 2 - (R 1 - 置換) - 5 - (R 2 - 置換) - オキサゾールを形成する。別法では、ケトン、極性、非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、リンオキシハライド、例えば酸塩化リンまたは酸臭化リンで処理できる。両方法において、反応物を約 90 に加熱し、約 15 分 ~ 30 分で完了する。

【0108】

2 - (R 1 - 置換) - 5 - (R 2 - 置換) - オキサゾールを、水性塩基、例えば水性水酸化ナトリウムと、アルコール溶媒中、約 25 ~ 約 45 で約 30 分間処理し、対応する酸を形成させる。この酸をカルボン酸還元剤、例えばボランまたは水酸化アルミニウムリチウムで処理し、構造式 I A - 7 によって示される 2 - (R 1 - 置換) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - オキサゾール中間体を形成する。この反応は、典型的に、反応式 I A 中の構造式 I A - 7 によって示される中間体の形成に関して記載されるように行う。

【0109】

【化 18】



10

20

30

40

50

【0110】

一方法では、反応式IIAに示されるように、2-(プロモフェニル-5-R₂-置換-オキサゾール-4-イル)エチルスルホニルエステル(構造式IIA-1)を、炭酸セシウムの存在下で、フェノール(構造式IIA-2)と反応させ、2-(3-{2-[2-(プロモフェニル)-5-置換-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-フェノキシ)-アルカン酸エステル(構造式IIA-3)を形成する。

【0111】

構造式IIA-3中、R₂、R₃、およびR₄は以前に構造式I-IIIに関して定義される通りである。この反応は、典型的に、極性、非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、約40～約70で行い、約10時間～約24時間進行させる。反応物IIA-1およびIIA-2は、約等モル量で存在するか、あるいは約0.1M～約0.5M過剰のスルホニルエステル化合物を用いる。炭酸セシウムは、スルホニルエステルに対し

て約 1 モル当量 ~ 約 1 . 5 モル当量で存在する。

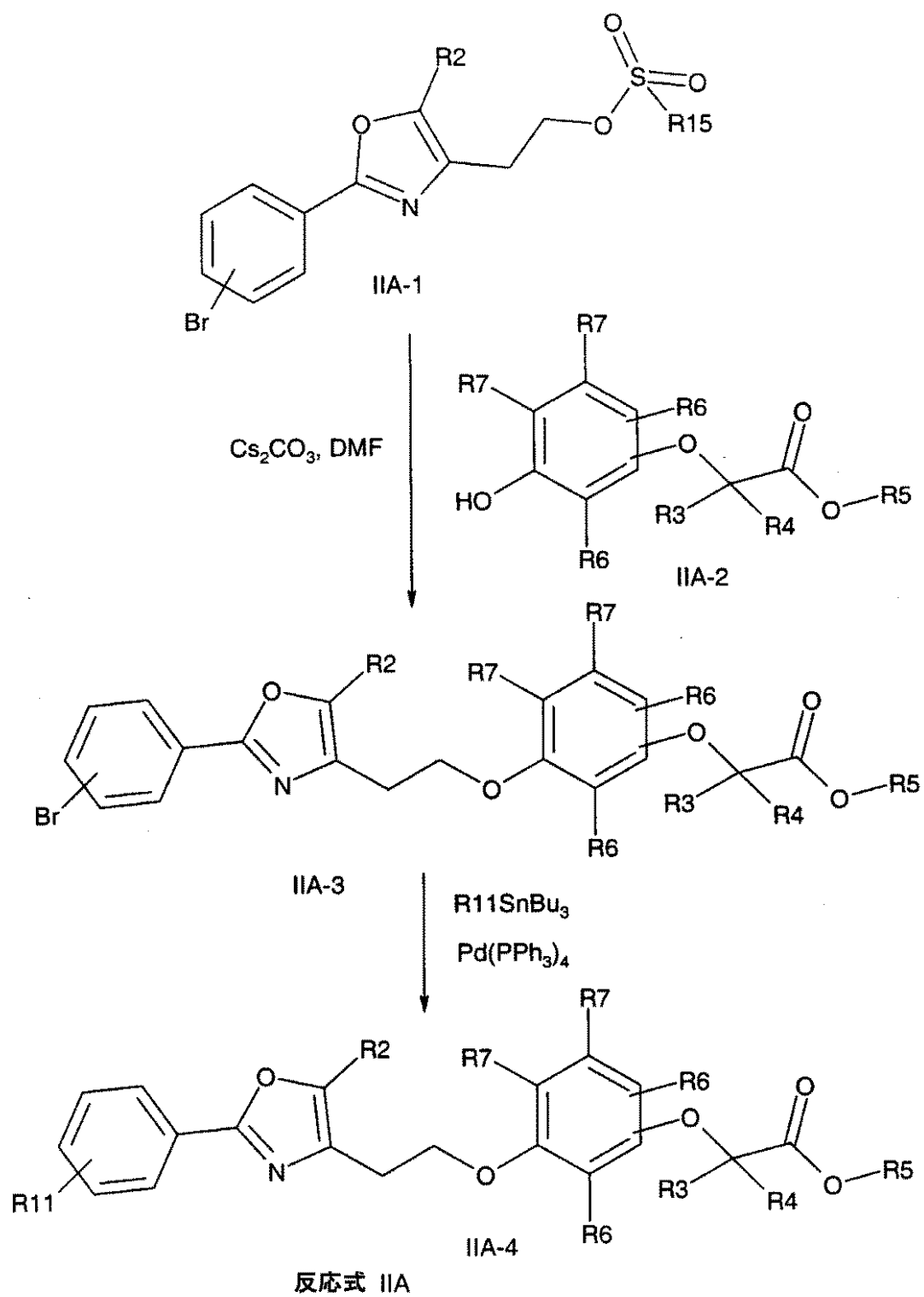
【 0 1 1 2 】

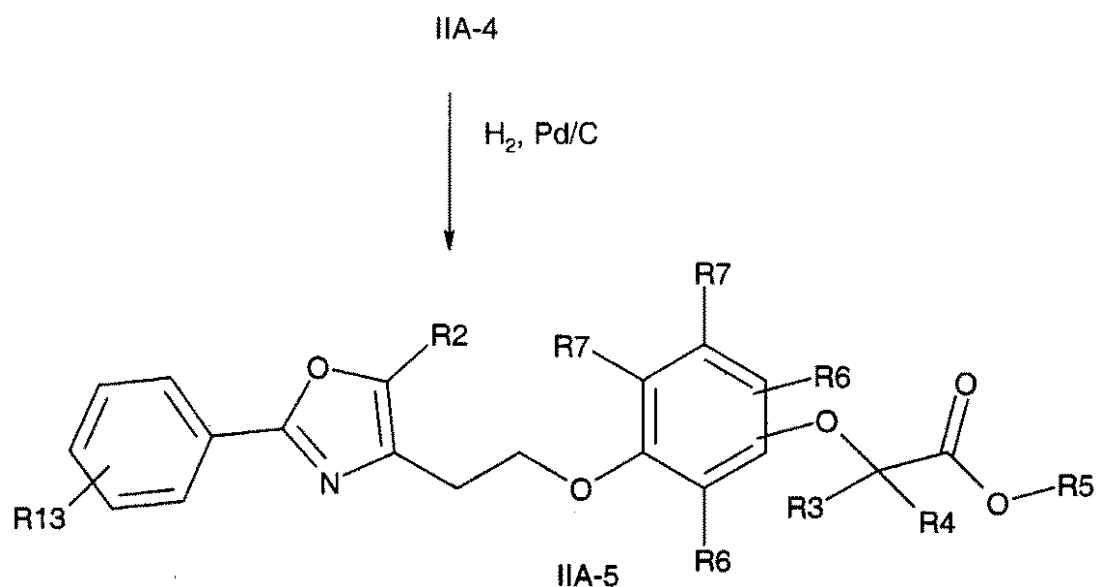
2 - (3 - { 2 - [2 - (ブロモフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルを、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下、置換または非置換のアルケニルまたはアルキニルトリブチルスズで処理し、2 - (3 - { 2 - [2 - (アルケニルフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルまたは 2 - (3 - { 2 - [2 - (アルキニルフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルを形成できる。この反応は、典型的に、極性、非プロトン溶媒、例えば THF 中、還流温度で行い、約 10 時間 ~ 約 20 時間で完了する。任意的に、R 1 1 置換基の飽和した官能基を、パラジウム - 炭素触媒の存在下に、水素によって還元し、構造式 I I A - 5 によって示される中間体 (式中、R 1 3 は C 1 - C 4 アルキル、置換または非置換アリール - C 1 - C 4 アルキルまたはヘテロアリール - C 1 - C 4 アルキルである) を形成できる。

10

【 0 1 1 3 】

【 化 1 9 】





10

反応式 IIA (続き)

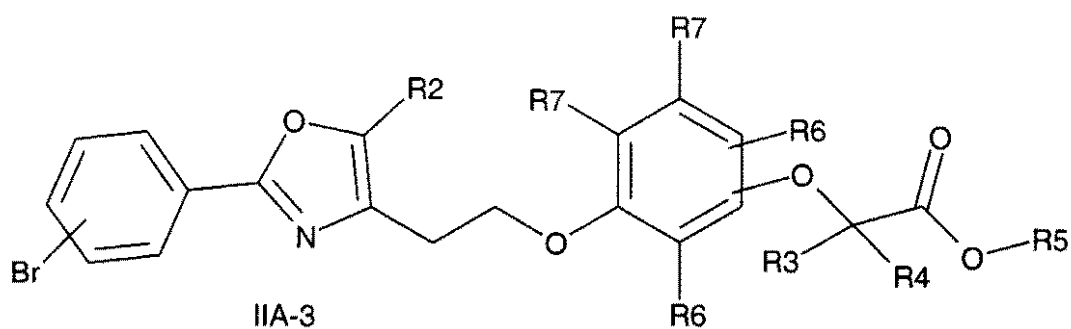
【 0 1 1 4 】

20

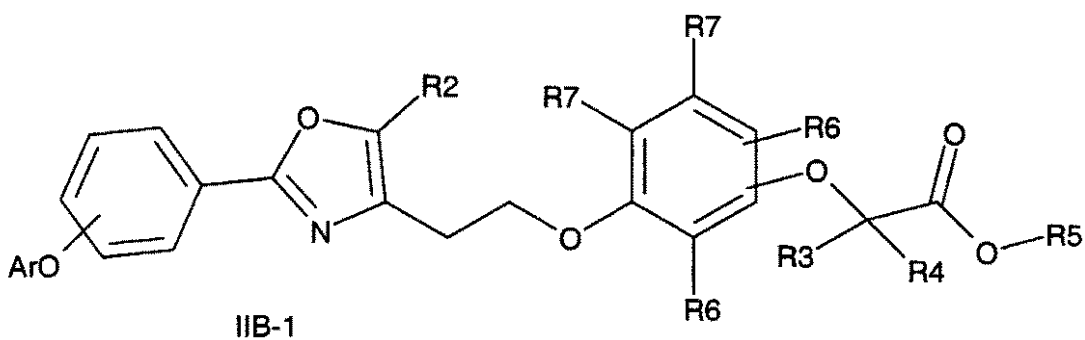
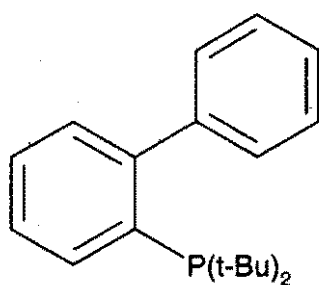
第二の方法では、反応式 I I B において示されるように、2 - (3 - { 2 - [2 - (プロモフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルを、酢酸パラジウム、2 - (ジ - t e r t - プチルホスフィノ) ビフェニルおよびホスホン酸カリウムの存在下、アリールアルコールで処理し、2 - (3 - { 2 - [2 - (アリールオキシフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルを形成できる。この反応は、典型的に、非極性溶媒、例えばトルエン中、還流温度で約 2 時間 ~ 約 6 時間行う。

【 0 1 1 5 】

【 化 2 1 】



ArOH,
Pd(OAc)₂
K₃PO₄, トルエン



反応式 IIB

【0116】

第三の方法では、反応式 I I C に示されるように、反応式 I A および I I A に記載されるように形成された 2 - (3 - { 2 - [2 - (ベンジルオキシフェニル) - 5 - 置換 - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - 2 - フェノキシ) - アルカン酸エステルを処理し、構造式 I I C - 2 に示されるフェノール化合物を形成する。このフェノール化合物を、次いで、塩基、例えば水性水酸化ナトリウム、および相転移触媒、例えばテトラブチルアンモニウムブロミドの存在下、アルキルヨードで処理し、構造式 I I C - 3 によって示されるアルコキシフェノール化合物（式中、R 1 4 は C 1 - C 6 アルキル、シクロアルキル、アリール - C 1 - C 4 アルキル、または 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチルである）を形成する。別法では、トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピルアゾジカルボキシラートの存在下でアルコールを用いる。

【0117】

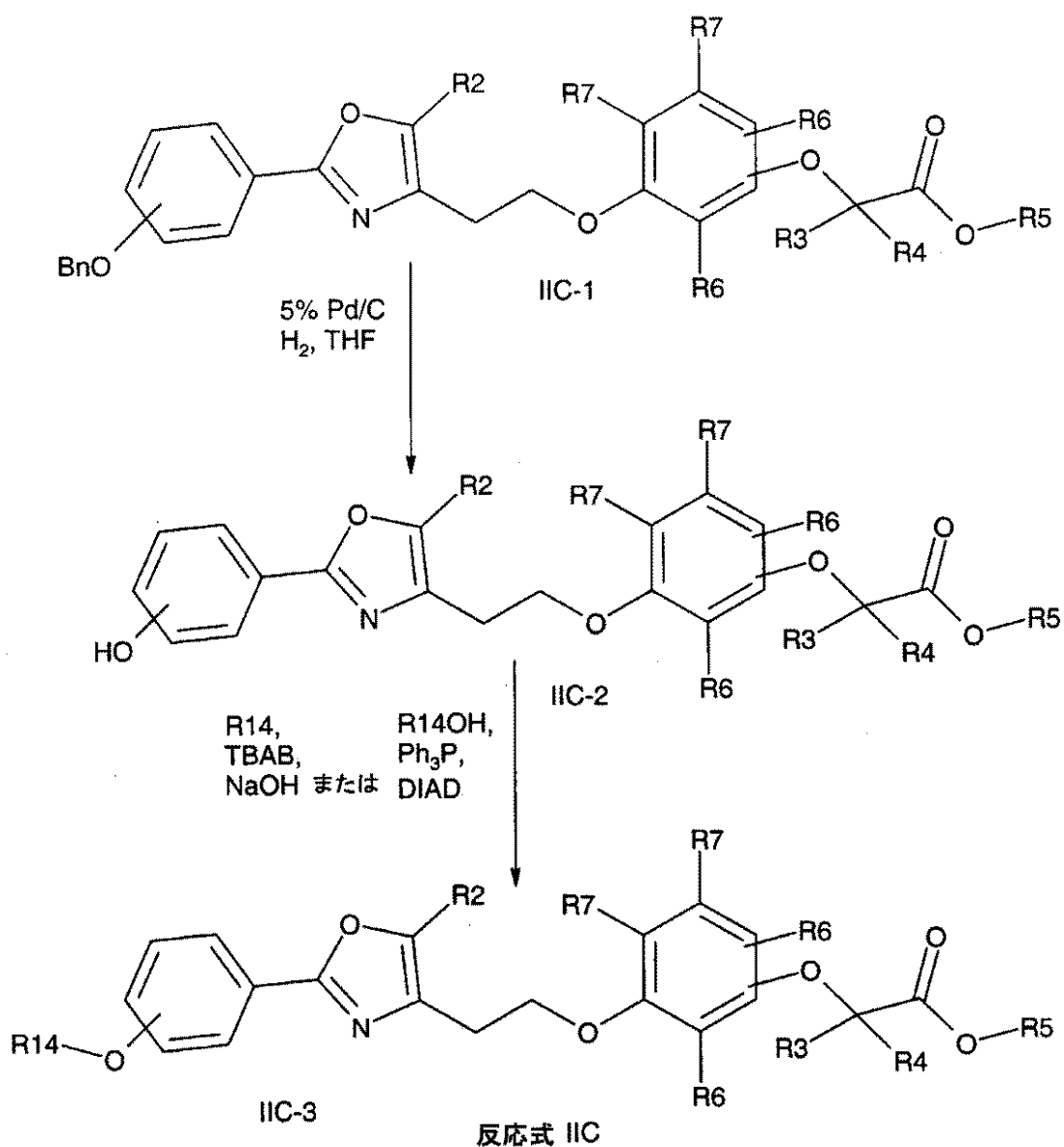
【化22】

10

20

30

40



10

20

30

40

50

【0118】

構造式 IIA-2 によって示される化合物は、反応式 III に記載の方法によって製造できる。この方法では、構造式 III-1 によって示されるベンジルオキシフェノール化合物を、炭酸セシウムの存在下、構造式 III-2 によって示される -ハロエステルと反応させ、構造式 III-3 によって示される化合物を形成する。この反応は、極性非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、約 40 ~ 約 80 °C で行う。 -ハロエステルおよび炭酸セシウムは、ベンジルオキシフェノールに対して約 1.5 ~ 約 2.5 モル当量存在させる。典型的に、この反応は約 10 ~ 約 24 時間で完了する。R4 置換基は、-78 °C にてアルキルアミド塩基、例えば LDA を用いるエノラートの形成、その後の非置換または置換アルキルまたはベンジルハライドおよび TBAI の添加によって導入され、構造式 III-4 によって示される中間体を形成する。

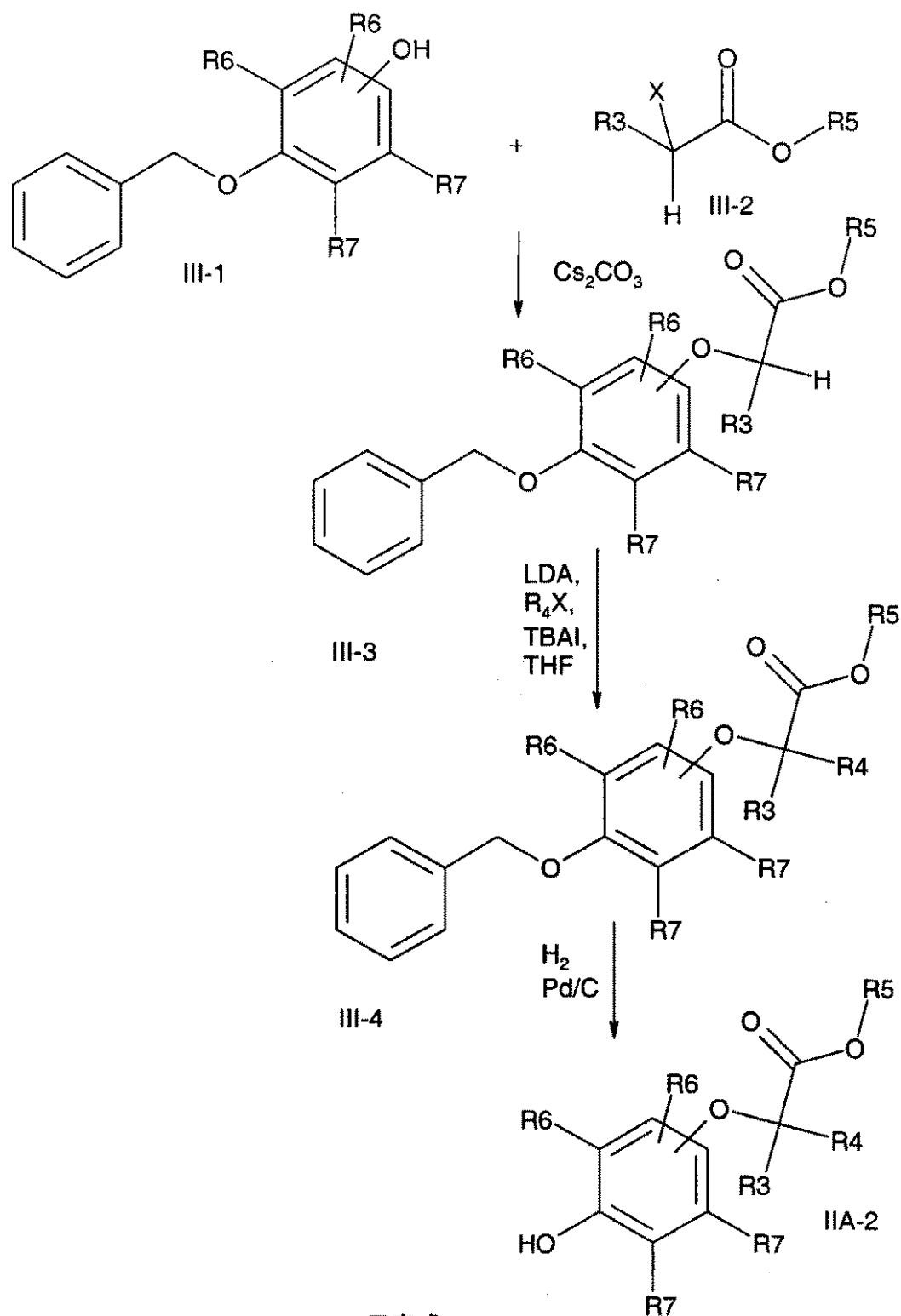
【0119】

構造式 III-4 で示される化合物は、次いで、ベンジル保護基を除去するように処理され、構造式 IIA-2 で示されるフェノール化合物を形成する。フェノール化合物からベンジル保護基を除去する方法は、Green, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, pages 156 - 158 (この前教示内容は引用により本明細書中に包含される)に見出せる。ベンジル保護基を除去する好ましい方法は、パラジウム - 炭素 (Pd-C) 触媒の存

在下、構造式 I I I - 4 で示される化合物を水素で処理することによる。

【 0 1 2 0 】

【 化 2 3 】



反応式 III

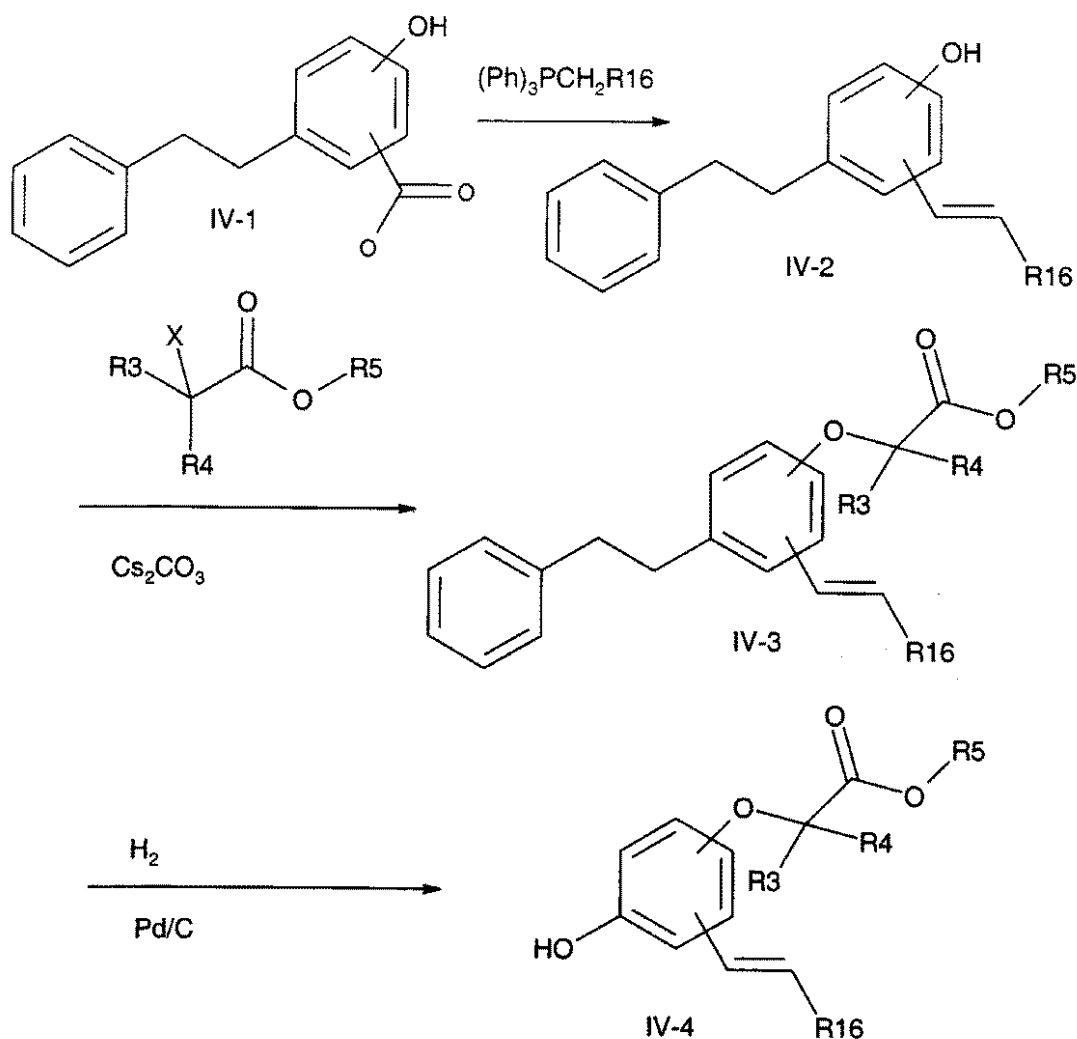
【 0 1 2 1 】

少なくとも1のR6またはR7基が水素以外である構造式 I I A - 2 によって示される化合物を製造することが望まれる場合、この化合物は反応式 I V に記載の方法によって製造できる。ベンジルオキシ - ヒドロキシベンズアルデヒドは W i t t i g 試薬で処理され、構造式 X X V I I I で示されるアルケニル - ベンジルオキシフェノール化合物を形成す

る。Wittig 試薬の R16 は C1 - C5 アルキル、アリール - C1 - C5 - アルキル、シクロアルキル - C1 - C3 - アルキル、またはシクロアルキルである。Wittig 反応を行う条件は当業者に既知である。アルケニル - ベンジルオキシフェノール化合物は、次いで、反応式 III に記載されるように反応させ、構造式 IV - 4 によって示される化合物を形成する。

【0122】

【化24】



反応式 IV

【0123】

アルカン酸エステルの加水分解は、典型的に、アルコール溶媒中、過剰の水性アルカリ金属ヒドロキシドの存在下で行う。この反応物を約 50 ~ 約 60 に加熱し、約 10 時間 ~ 約 24 時間進行させ、本発明のアルカン酸を形成する。

【0124】

実施例

機器分析

赤外スペクトルは Perkin Elmer 781 分光器で記録した。 ^1H NMR スペクトルは、Varian 400 MHz 分光器にて、室温で記録した。以下のデータが報告される：内部標準テトラメチルシランからのスケール上の化学シフト (ppm)、多重度 (b = ブロード、s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、qn = 五重項および m = 多重項)、積分、カップリング定数 (Hz) および割当て。 ^{13}C NMR は、Varian 400 MHz 分光器にて、室温で記録した。テトラメチルシランからのスケール上の化学シフト (ppm) が報告され、ここでは溶媒共鳴が内部標準と

10

20

30

40

50

して用いられる (CDCl₃ (77.0 ppm) および DMSO-d₆ (39.5 ppm))。燃焼分析は、Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory によって行われた。高分解能質量分析は、VG ZAB 3F または VG 70 SE 分光器にて得た。分析用薄相クロマトグラフィーは、EM Reagent 0.25 mm シリカゲル 60-F プレート上で行った。可視化はUV光を用いて行った。

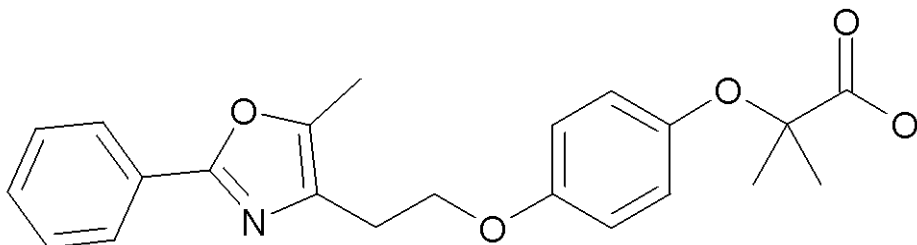
【0125】

実施例 1

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸

10

【化25】

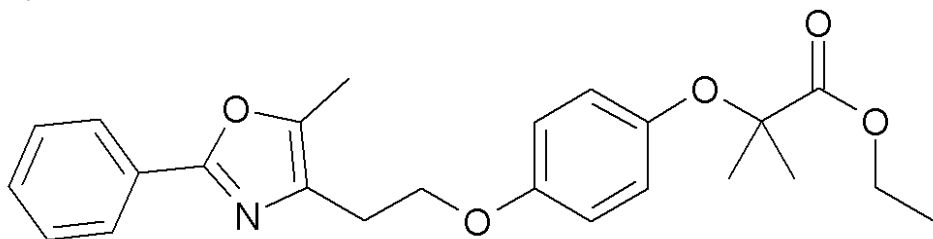


工程 A

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル

20

【化26】



トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチルエステル (Japan Tobacco Inc 国際出願 WO 9518125 参照) (24 g、66.9 mmol)、2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルエステル (American Home Products 米国特許第 3795691 号参照) (12.5 g、55.71 mmol) および Cs₂CO₃ (22.7 g、69.9 mmol) の混合物を、DMF 中 55 にて、18 時間加熱した。反応物を EtOAc (160 mL) および H₂O (180 mL) に分配し、水相を EtOAc (150 mL) で抽出した。有機相をまとめ、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して、油状物にし、これをカラムクロマトグラフィー (1500 mL SiO₂、10 % EtOAc / ヘキサン ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル (17.8 g、78 %) を無色の粘性油状物として得た：

30

40

$R_f = 0.48$ (35 % EtOAc / ヘキサン中) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.997.96 (m, 2H), 7.437.40 (m, 3H), 6.836.75 (m, 4H), 4.22 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 9.2 Hz, 3H)。

【0126】

工程 B

50

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキシ - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル (6 . 4 g、15 . 6 mmol) を MeOH (200 mL) に溶解し、2 N NaOH (150 mL) を加えた。得られた濁った溶液は30分後に透明になり、この反応物を一晩強く攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、H₂O (100 mL) で希釈し、5 N HCl で pH = 1 まで酸性化した。混合物を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮し、白色固形物を得た。化合物を CH₃CN (85 mL) から再結晶し、減圧下で6時間、50

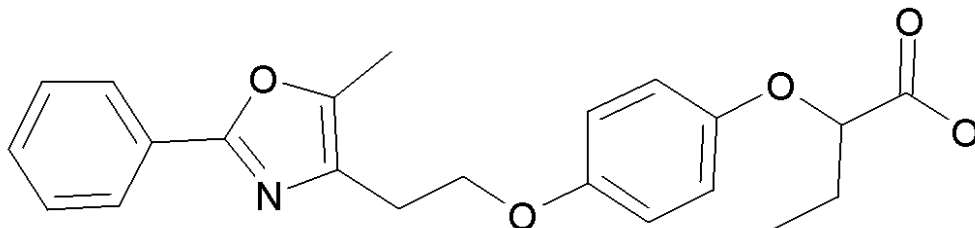
で乾燥し、生成物 (4 . 50 g、75%) を無色の針状物として得た：
 $R_f = 0.14$ (35% EtOAc / ヘキサン)；mp 129.130；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.987.96 (m, 2H), 7.447.41 (m, 3H), 6.916.79 (m, 4H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)；¹³C (100 MHz, CDCl₃) 177.2, 159.7, 154.7, 148.3, 145.3, 132.4, 130.1, 128.7, 127.2, 126.1, 122.1, 114.9, 79.9, 67.0, 26.1, 25.1, 10.2；IR (CHCl₃) 2991, 1775, 1718, 1554, 1506, 1469, 1237, 1145, 1023 cm⁻¹；HRMS (TOF) m/e 計算値 (C₂₂H₂₄NO₅ (M⁺ + 1)) として) 382.1654, 実測値 382.1628。

【 0 1 2 7 】

実施例 2

2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酪酸

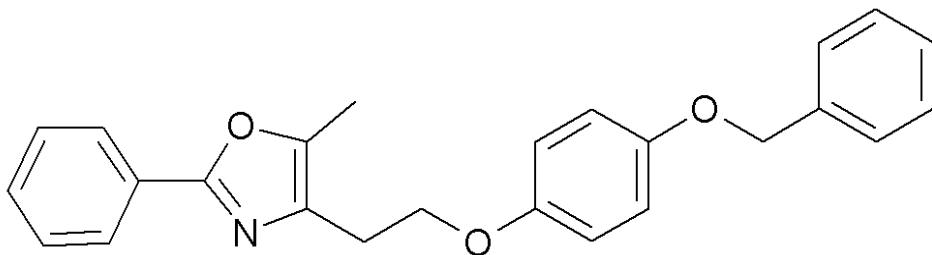
【 化 2 7 】



工程 A

4 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール

【 化 2 8 】



2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エタノール [Hulin, et al., J. Med. Chem. (1992) 35 (10), 1853 - 64] (7 . 42 g、36 . 0 mmol)、4 - ベンジルオキシフェノール (7 . 3 g、36 . 0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (9 . 57 g、36 . 0 mmol) を無水の THF (500 mL) に溶解し、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (7 . 18

mL、36.0 mmol)で滴加処理した。反応混合物を、N₂の正圧雰囲気下、20で18時間攪拌した。反応物をEtOAc(100 mL)および0.1 N NaOH(100 mL)に分配し、有機相を水(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これをグラジエントカラムクロマトグラフィー(シリカカラム、100%ヘキサン~20 EtOAc/ヘキサン)によって精製し、白色固形物(10.5 g、76%)を得た。

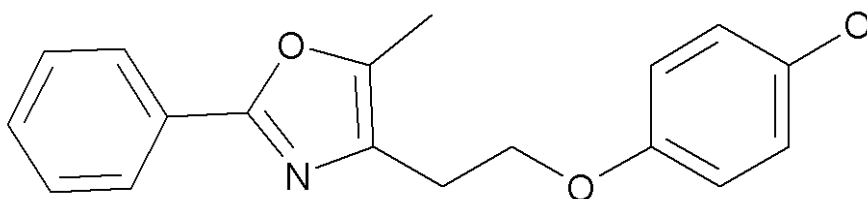
R_f = 0.3 (10% EtOAc/ヘキサン) ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 7.86 (d, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 5H), 6.86 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.30 (s, 3H)。

10

【0128】

工程B

4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノール
【化29】



20

4-[2-(4-ベンジルオキシフェノキシ)エチル]-2-フェニルオキサゾール(7.0 g、18.8 mmol)をメタノール(150 mL)に溶解し、パラジウム-炭素(1.0 g、10 mmol%)およびギ酸アンモニウムで処理した。懸濁液を還流温度で8時間加熱した後、室温に冷却した。得られた懸濁液を、セライトを通してろ過し、メタノールで洗浄し、ろ液を濃縮して無色の油状物(3.72 g、70%)を得た。

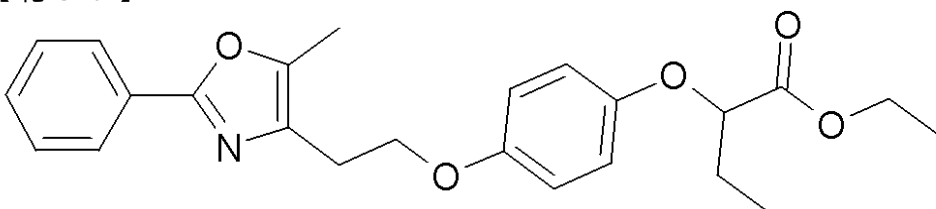
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) 8.84 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 6.72 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.30 (s, 3H); MS(EI): 282 (M+H), 280 (M-H)。

30

【0129】

工程C

2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}酪酸エチルエステル
【化30】



40

乾燥DMF(3.0 mL)中の4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノールの溶液を、アルゴン下、Cs₂CO₃(483 mg、1.5 mmol)、次いで2-ブロモ酪酸エチルエステル(350 μL、2.4 mmol)で処理した。反応混合物を55で18時間攪拌し、室温に冷却し、H₂Oで希釈し、NaClで飽和させ、酢酸エチルで分配した。有機層をNaHCO₃、次いでブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮し、黄色油状物(394 mg)を得た。1 mmプレートおよびCH₂Cl₂中の0-2%酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって生成物を精製し、黄色油状物(216 mg、88%)を得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (t, 3H, $J = 7.33$ Hz), 1.22 1.26 (m, 3H), 1.91 1.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, $J = 6.60$ Hz), 4.18 4.25 (m, 5H), 4.44 (t, 1H, $J = 6.35$ Hz), 6.81 (s, 4H), 7.42 7.48 (m, 3H), 7.98 - 8.00 (m, 2H); MS (ES) m/e 410.2 ($M+1$).

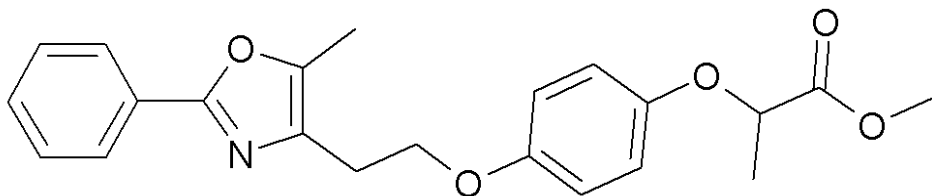
【0130】

適当なプロモエステルを用いる同様の手法により、以下の化合物を製造した：

2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸メチルエステル：

10

【化31】



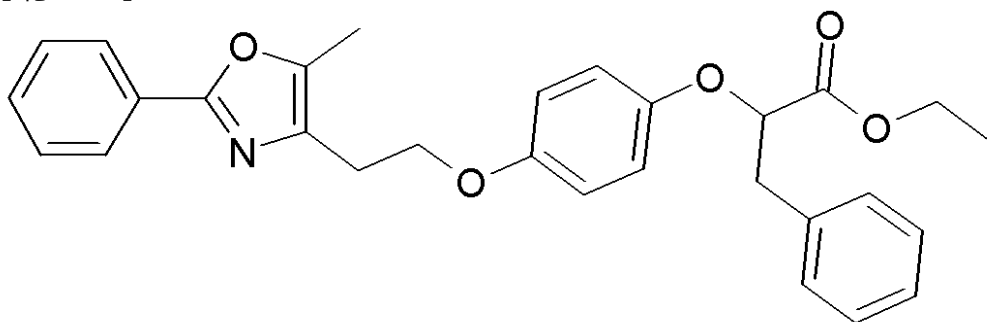
無色の油状物： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.60 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.43 (s, 3H), 3.10 (brt, 2H, $J = 5.9$ Hz), 4.19 (brt, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.66 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.42 - 7.53 (m, 3H), 8.18 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz).

20

【0131】

2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 3 - フェニル - プロピオン酸エチルエステル：

【化32】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.13 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.14 - 3.20 (m, 2H), 4.61 - 4.64 (m, 4H), 4.63 (dd, 1H, $J = 5.6, 7.6$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.71 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz), 7.17 - 7.25 (m, 5H), 7.35 - 7.40 (m, 3H), 7.92 - 7.94 (m, 2H).

40

【0132】

工程D

2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酪酸

N_2 下、エタノール (2.5 mL) および THF (2.5 mL) 中の 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酪酸エチルエステル (216 mg、0.53 mmol) の溶液を 2.0 N NaOH (2.0 mL)

50

で処理する。反応混合物を 55 で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られたスラリーを酢酸エチルに懸濁し、1 N HCl で pH 1 に酸性化し、分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮し、白色固形物 (155 mg、77%) を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.05 (t, 3H, J = 7.57 Hz), 1.92 1.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 4.41 (t, 1H, J = 6.11 Hz), 6.76 6.83 (m, 4H), 7.39 7.41 (m, 3H), 7.97 7.99 (m, 2H); MS (ES) m/e 382.0 (M+1)。

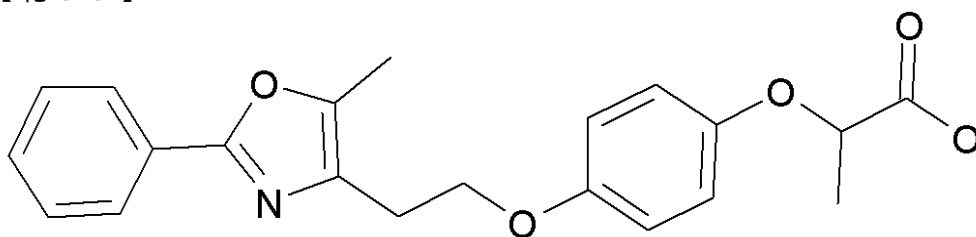
10

【0133】

同一の手法により以下の化合物を製造した：

実施例 2A： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸：

【化 3 3】



20

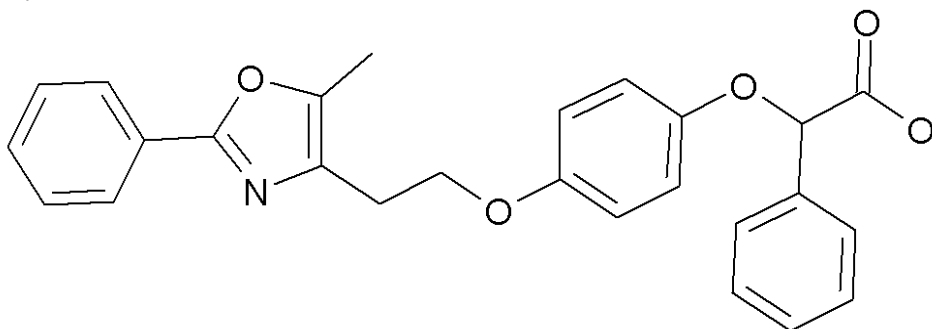
融点 135 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.57 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 4.20 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.63 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 6.80 (s, 4H), 7.42 - 7.45 (m, 3H), 8.00 - 8.03 (m, 2H); MS (FIA) m/e 368.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.28 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.18 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.88 - 3.97 (m, 2H), 4.63 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.13 - 7.26 (m, 5H), 7.34 - 7.35 (m, 3H), 7.85 - 7.87 (m, 2H); MS (FIA) m/e 444.2 (M+1); 元素分析 計算値 (C₂₇H₂₅NO₅ として) : C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. 実測値 C, 73.06; H, 5.99; N, 3.25。

30

【0134】

実施例 2B： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - フェノキシ } フェニル酢酸：

【化 3 4】



40

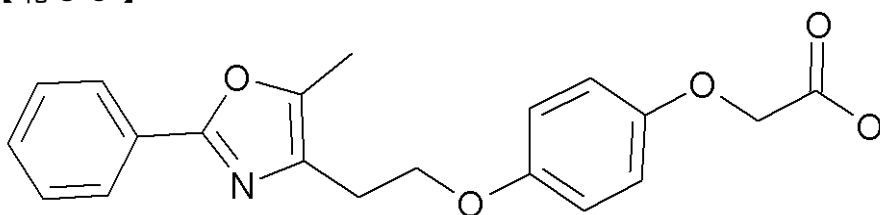
MS (ES+) m/e 430.1 (M+1), (ES-) m/e 428.2 (50

M - 1)

【0135】

実施例2C： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
 エトキシ] フェノキシ } 酢酸：

【化35】



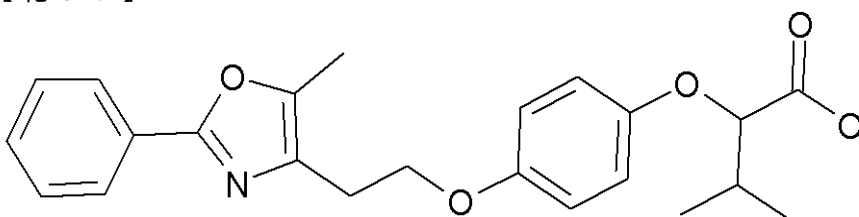
10

MS (ES+) m/e 354.1 (M + 1), (ES-) m/e 352.1 (M - 1)

【0136】

実施例2D： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
 エトキシ] フェノキシ } - 3 - メチル酪酸：

【化36】



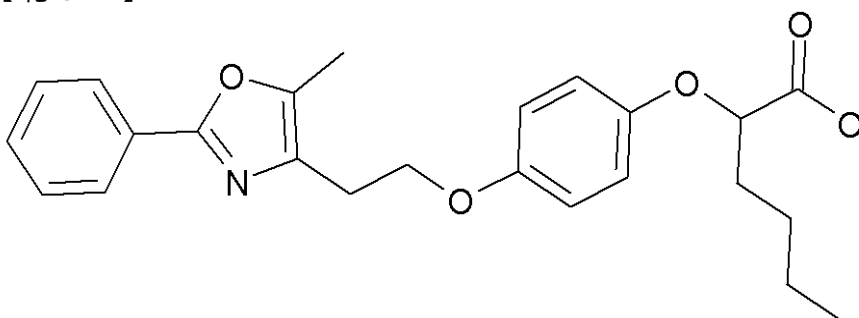
20

MS (ES+) m/e 382.1 (M + 1), 396.1 (M + NH4).

【0137】

実施例2E： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
 エトキシ] フェノキシ } ヘキサン酸：

【化37】



30

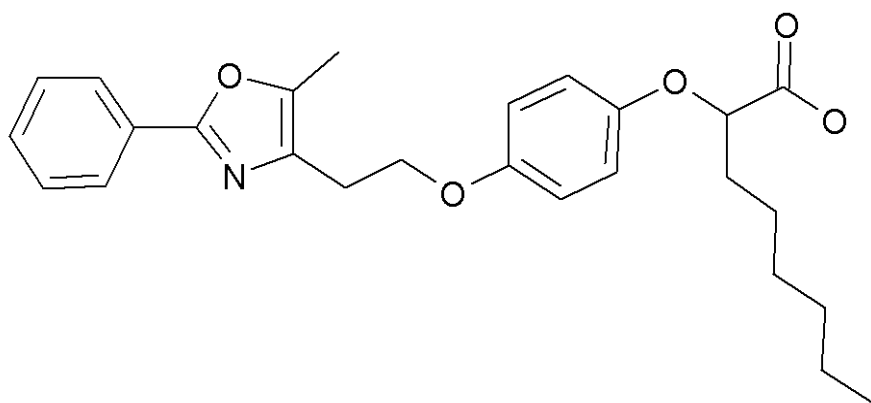
MS (ES+) m/e 409.1 (M + 1), 424.2 (M + NH4).

【0138】

実施例2F： 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
 エトキシ] - フェノキシ } オクタン酸：

【化38】

40



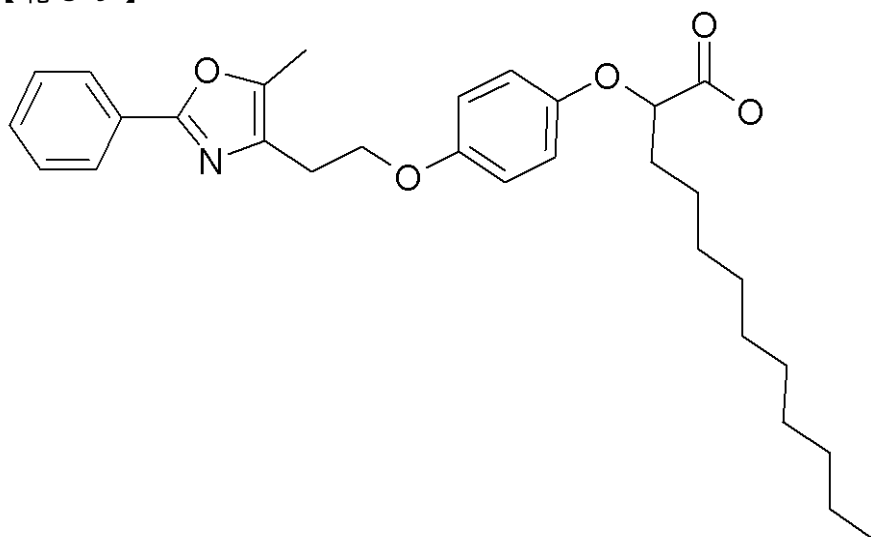
10

MS (ES+) m/e 438.1 ($M + 1$), 452.2 ($M + NH_4$).

【0139】

実施例 2 G: 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
エトキシ] - フェノキシ } ドデカン酸 :

【化 3 9】



20

30

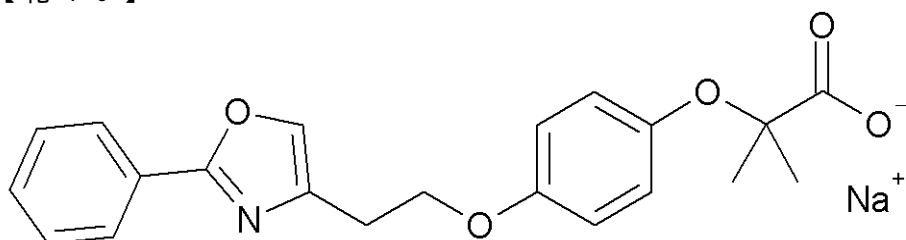
MS (ES+) m/e 494.1 ($M + 1$), 508.3 ($M + NH_4$).

【0140】

実施例 3

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェ
ノキシ } プロピオン酸ナトリウム

【化 4 0】

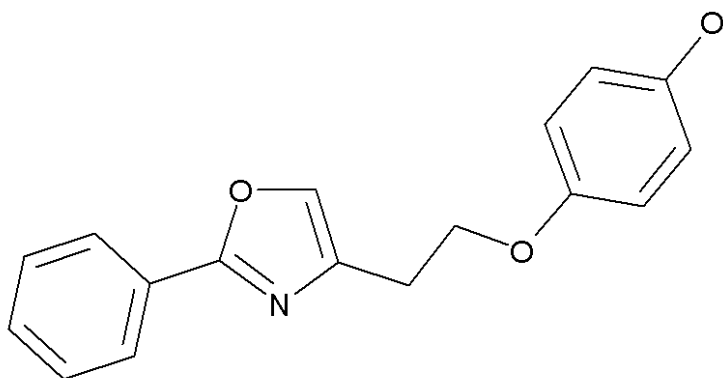


40

工程 A

4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール

【化 4 1】



10

4 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) エチル] - 2 - フェニルオキサゾール (E l i L i l l y & C o m p a n y , W O 9 6 1 3 2 6 4) から、実施例 2、工程 A に記載の手法を用いて製造した。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 6.78 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.94 (t, 2H). MS (EI): 190 (M + H), 188 (M - H)

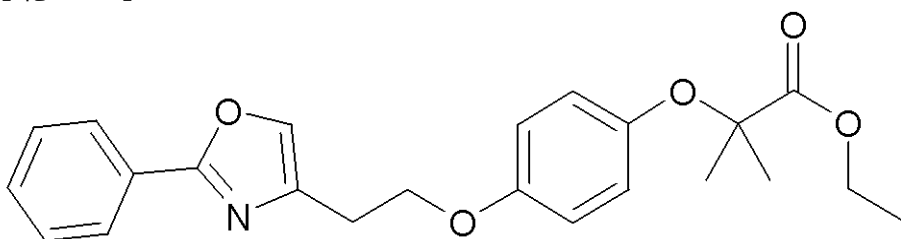
【 0 1 4 1 】

20

工程 B

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸、エチルエステル

【 化 4 2 】

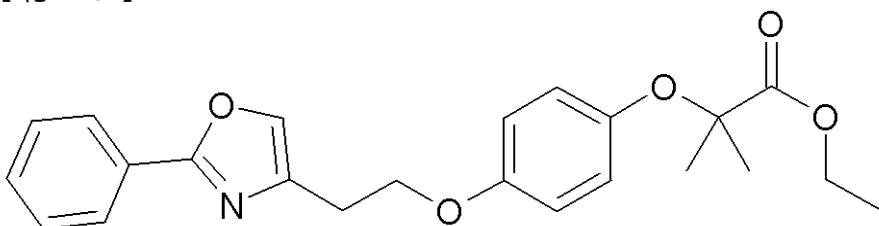


30

4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール (3.7 g、13.0 mmol) および炭酸セシウム (4.71 g、14.5 mmol) を無水の DMF (100 mL) に懸濁し、エチル 2 - プロモイソブチレート (2.54 g、13.0 mmol, 1.93 mL) で滴加処理した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した後、エーテル (200 mL) および 1.0 N HCl (200 mL) に分配した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して茶色油状物にした。これをグラジエントカラムクロマトグラフィー (200 mL SiO_2 、100% ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸、エチルエステル (2.54 g、

40

【 化 4 3 】



50%) を無色の粘性油状物として得た :

50

$R_f = 0.5$ (20% EtOAc / ヘキサン中); $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) 7.96 - 8.02 (m, 2H), 7.37 - 7.46 (m, 3H), 6.81 (s, 4H), 4.32 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, 3H)。

【0142】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸ナトリウム

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸および 2 N NaOH (100 mL) を加えた。得られた濁った溶液は約 30 分後に透明になり、この反応物を 6 時間強く攪拌した。溶媒を除去し、得られた固形物を水でトリチュレートした。次いで懸濁された固形物を集め、ペンタンでトリチュレートし、白色固形物を得た (2.38 g、97%)。

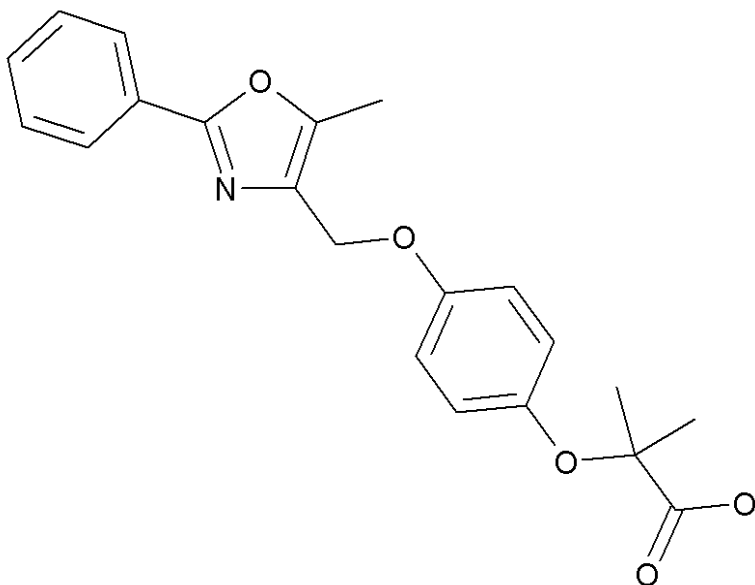
融点 199 - 200 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.90 7.93 (m, 2H), 7.46 7.49 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.26 (s, 3H); MS (EI): 390 (M+H), 366 (M-Na)

【0143】

実施例 4

2 - メチル - 2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) フェノキシ] プロピオン酸

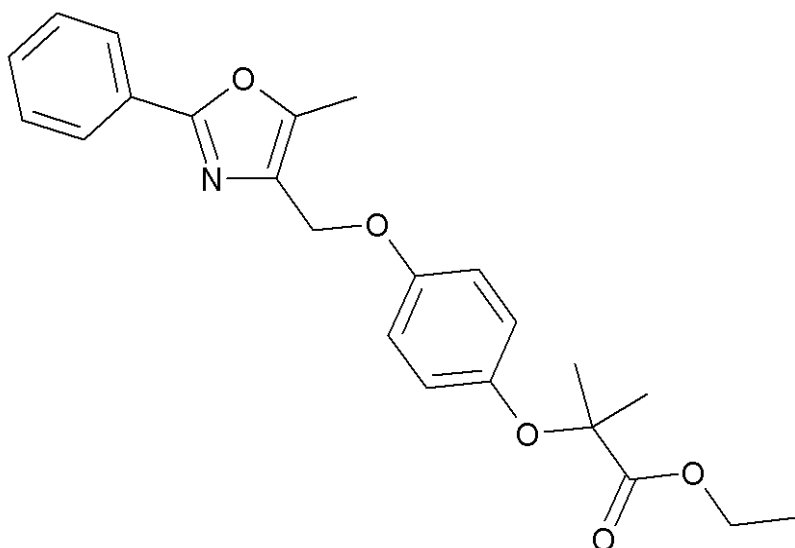
【化 4 4】



工程 A

2 - メチル - 2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) フェノキシ] プロピオン酸、エチルエステル

【化 4 5】



10

実施例 2、工程 A に関して報告される手法と類似の手法を用いて、(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)メタノール [Overman, et al., J. Org. Chem. (1979), 44(13), 2323-25] およびエチル 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオナート (American Home Products, 米国特許第 3795691 号) から製造した:

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.03-8.09 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.33 (t, 3H)。

【0144】

工程 B

2-メチル-2-[4-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)フェノキシ]プロピオン酸

2-メチル-2-[4-(メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)-フェノキシ]プロピオン酸、エチルエステルの加水分解を、実施例 2、工程 D に記載される様式で行った:

30

融点 136~138 ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.88 7.91 (m, 2H), 7.46 7.49 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); MS (EI) : 368 ($M+1$), 366 ($M-1$)。

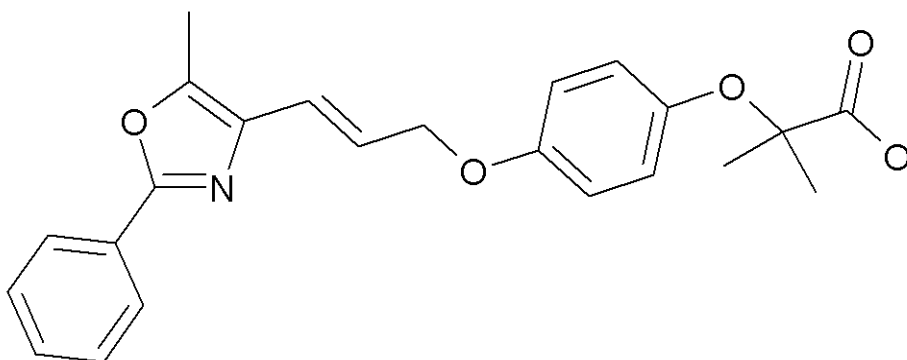
【0145】

実施例 5

2-メチル-2-{4-[3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-アリルオキシ]フェノキシ}プロピオン酸

40

【化 46】

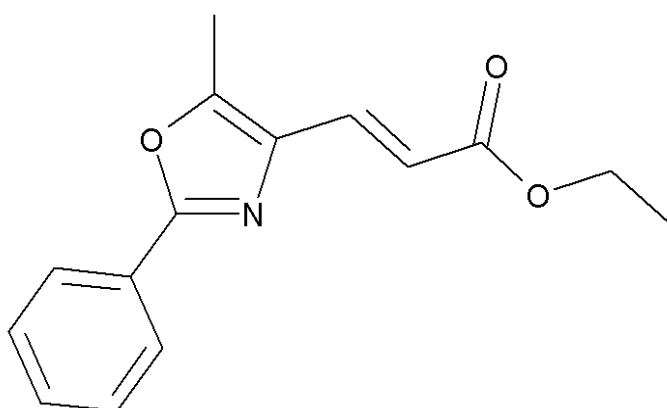


10

工程 A

3 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - アクリル酸、エチルエステル

【化 4 7】



20

5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボアルデヒド [H u l i n , e t a l . , J . Med . Chem . (1 9 9 2) 3 5 (1 0) , 1 8 5 3 - 6 4] (5 . 6 2 g 、 3 0 m m o l) 、 トリエチルホスホノアセテート (6 . 5 5 m L 、 3 3 m m o l) 、 および L i O H (1 . 3 8 g 、 3 3 m m o l) を無水の T H F (1 5 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌した。次いで反応混合物をエーテル (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m L) 、次いで水 (1 0 0 m L) で洗浄した。水層をエーテル (1 0 0 m L) で抽出し戻し、有機層を集め、再び水 (1 0 0 m L) で洗浄した。エーテル層を M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残留固形物をカラムクロマトグラフィー (シリカ 2 5 0 m g 、 1 0 0 % ヘキサン ~ 1 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、白色結晶性固形物 (3 . 4 6 g 、 4 5 %) を得た :

30

R_f = 0 . 5 5 (5 0 % ヘキサン / E t O A c) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 9 7 8 . 0 5 (m , 2 H) , 7 . 5 0 (d , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 6 . 6 3 (d , 2 H) 4 . 2 6 (q , 2 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (t , 3 H) ; M S (E I) : 2 5 8 (M + 1) .

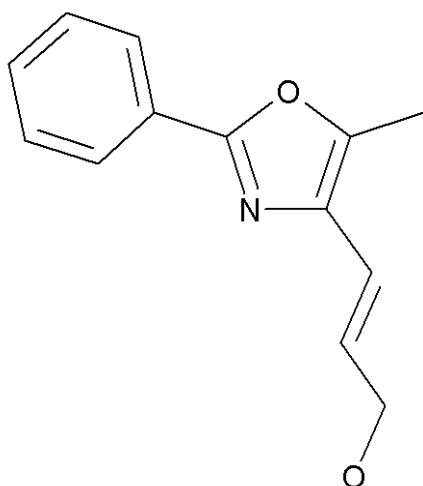
40

【 0 1 4 6 】

工程 B

3 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール

【化 4 8】



10

水素化アルミニウムリチウム (480 mg、12.6 mmol) を無水の THF (15 mL) 中でスラリー化し、0 の 3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-アクリル酸、エチルエステル (2.60 g、10.1 mmol) の溶液で滴加処理した。反応混合物をこの温度で 1.5 時間攪拌した後、いそプロパノール (1.0 mL)、次いで水 (10 mL) で滴加処理した。二相懸濁液を 0.1 N HCl (10 mL) で酸性化し、エーテル (20 mL) で希釈し、分配した。水層をエーテル (15 mL) で一回抽出し、有機層をまとめ、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、無色の油状物 (1.13 g、52%) を得た：

20

$R_f = 0.18$ (50% ヘキサン/EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.998.03 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 6.60 (dt, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.76 (b, 1H), 2.37 (s, 3H); MS (EI): 216 (M+1)。

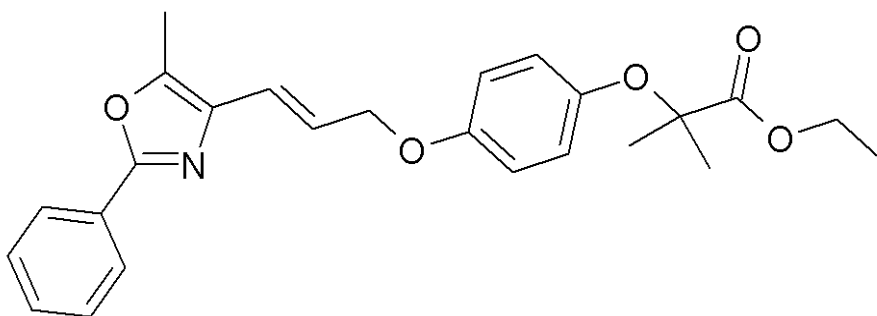
【0147】

工程 C

2-メチル-2-{4-[3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-アリルオキシ]フェノキシ}プロピオン酸、エチルエステル

30

【化49】



40

実施例 2、工程 A に関して報告される手法と同様の手法により、3-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-プロパ-2-エン-1-オールおよびエチル 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロパノエート (American Home Products, 米国特許第 3795691 号) から合成した：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.957.99 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 6.80 (s, 4H), 6.61 (dt, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.23 (t, 3H); MS (EI): 422 (M+1)。

50

【 0 1 4 8 】

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - アリルオキシ] フェノキシ } プロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) アリルオキシ] - フェノキシ } プロピオン酸、エチルエステルの加水分解は、実施例 2、工程 D に記載の様式で行った：

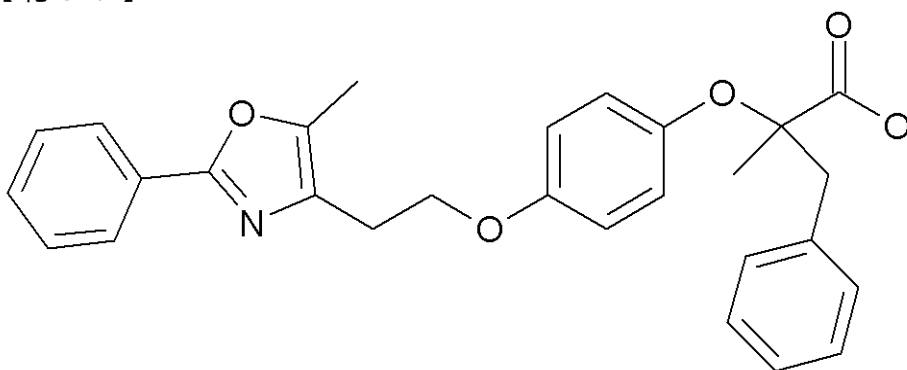
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 6.85 (d, 2 H), 6.77 (d, 2 H), 6.64 (d, 1 H), 6.41 (dt, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H); MS (EI): 394 (M + 1), 392 (M - 1).

【 0 1 4 9 】

実施例 6

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 3 - フェニルプロピオン酸

【 化 5 0 】

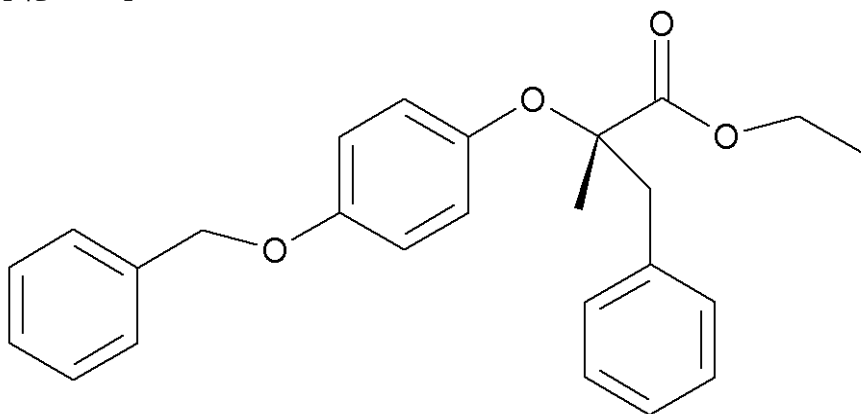


20

工程 A

2 - 2 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステル

【 化 5 1 】



40

無水の THF (16 mL) に溶解した 2 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) プロピオン酸、エチルエステル [American Cyanamid, 米国特許第 4209651 号] (2.0 g、6.66 mmol) を、窒素雰囲気下、-78 に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド (THF 中 2.0 M 4.16 mL) で滴加処理した。15 分後、ベンジルブロミド (1.03 mL、8.66 mmol) を滴加した後、すぐにテトラブチルアンモニウムヨウダイド (246 mg、0.7 mmol) を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を 14 時間攪拌し、徐々に室温にまであたためた。粗製の反応混合物を Et

50

OA c (1 5 m L) および飽和水性 NH_4Cl (1 5 m L) に分配し、水層をエーテル (2 0 m L) で一回抽出した。有機層を集め、ブライン (2 5 m L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、油状残留物にした。この物質をグラジエントカラムクロマトグラフィー (SiO_2 1 0 0 g、1 0 0 % ヘキサン ~ 2 0 % EtOA c / ヘキサン) によって精製し、無色の油状物 (2 . 2 2 g、8 5 %) を得た：

$R_f = 0.45$ (2 0 % EtOA c / ヘキサン) ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 1 0 - 7 . 4 0 (m , 1 0 H) , 6 . 8 0 (d , 2 H) , 6 . 7 6 (d , 2 H) , 4 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 1 8 (q , 2 H) , 3 . 2 6 (d , 1 H) , 3 . 1 3 (d , 1 H) , 1 . 2 8 (s , 3 H) , 1 . 2 1 (t , 3 H) ; MS (EI) : 3 9 1 (M + 1) 。

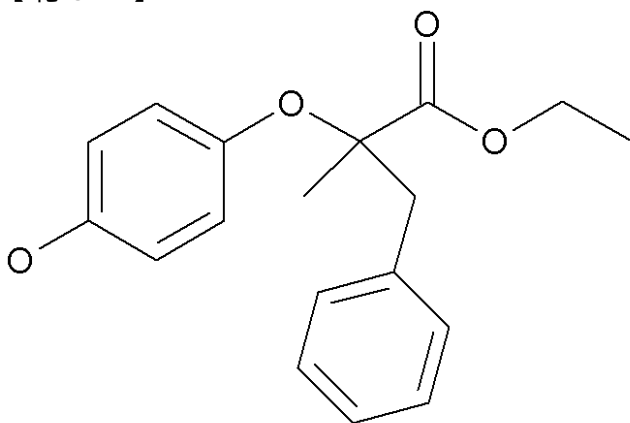
10

【 0 1 5 0 】

工程 B

2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステル

【 化 5 2 】



20

2 - (4 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステルの脱ベンジル化は、実施例 2、工程 B に記載の様式で行った。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 2 0 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 6 . 7 3 (d , 2 H) , 6 . 6 6 (d , 2 H) , 4 . 7 1 (b , 1 H) , 4 . 1 1 (q , 2 H) , 3 . 2 6 (d , 1 H) , 3 . 1 2 (d , 1 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (t , 3 H) ; MS (EI) : 3 0 1 (M + 1) , 2 9 9 (M - 1) 。

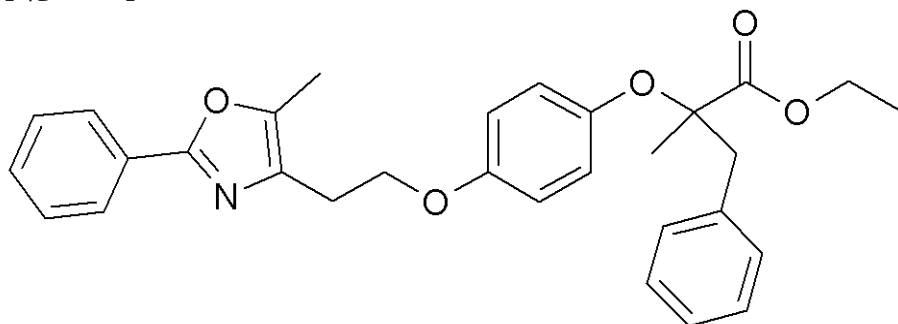
30

【 0 1 5 1 】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステル

【 化 5 3 】



40

実施例 2、工程 A に記載の様式で、2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステルおよび 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサ

50

ゾール - 4 - イル) エタノール [Hulin, et al., J. Med. Chem. (1992) 35(10), 1853-64] の Mitsunobu カップリングを行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.89 - 7.93 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.19 - 7.23 (m, 5H), 6.74 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (EI): 486 ($M+1$).

【0152】

10

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 3 - フェニルプロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 3 - フェニルプロピオン酸、エチルエステルの加水分解は、実施例 2、工程 D に記載の様式で行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.0 (b, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.22 - 7.32 (m, 5H), 6.83 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (EI): 458 ($M+1$).

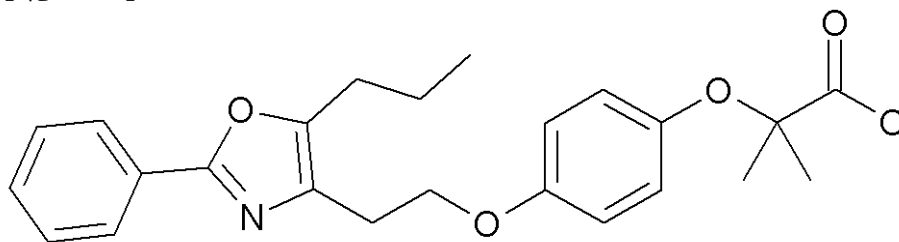
20

【0153】

実施例 7

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸

【化 5 4】

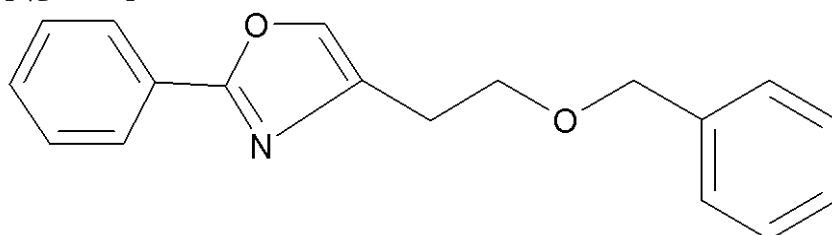


30

工程 A

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2 - フェニルオキサゾール

【化 5 5】



40

THF (8 mL) 中の 2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エタノール (Eli Lilly and Co. WO 9613264) (500 mg、2.64 mmol) の溶液に、NaH (215 mg、5.28 mmol)、次いでテトラブチル - アンモニウムヨード (96 mg、0.26 mmol) を加えた。10 分後、ベンジルブロミド (677 mg、3.96 mmol、0.47 mL) をシリンジで加えた。3 時間後、反応物を H_2O (20 mL) およびジエチルエーテル (20 mL) に分配した。有機相をブラ

50

インで洗浄した後、水相をまとめ、エーテル (50 mL) で抽出し戻した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 80 mL、25% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、無色の油状物 (690 mg、93%) として得た:

$R_f = 0.46$ (25% EtOAc / ヘキサン中); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.03 - 8.01 (m, 2H), 7.52 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.457 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 161.3, 139.3, 138.2, 135.0, 130.1, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 126.3, 73.0, 68.5, 27.3。

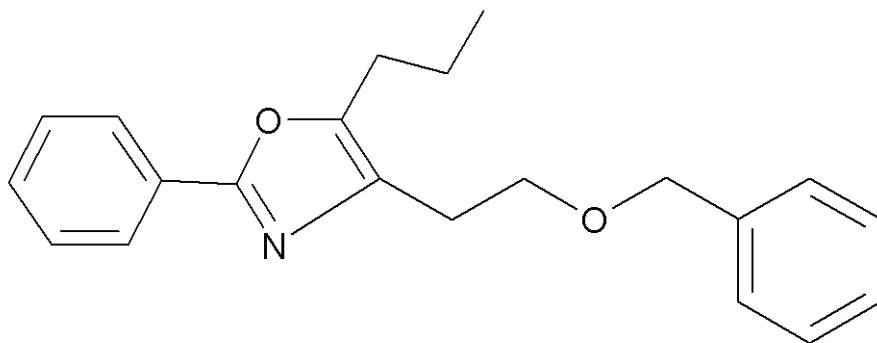
10

【0154】

工程 B

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール

【化56】



20

4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2 - フェニルオキサゾール (670 mg、239 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、-78 に冷却した後、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M 溶液 1.15 mL) を加えた。得られたオレンジ色溶液を -65 にまであたため、45 分間攪拌した後、プロピルヨウダイド (1.22 g、7.17 mmol、0.70 mL) をシリンジで加えた。この溶液を室温にあたため、90 分攪拌した。この混合物を濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 100 mL、ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、無色の油状物 (340 mg、44%) として得た:

30

$R_f = 0.49$ (20% EtOAc / ヘキサン中); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.427 - 7.26 (m, 8H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (六重項, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

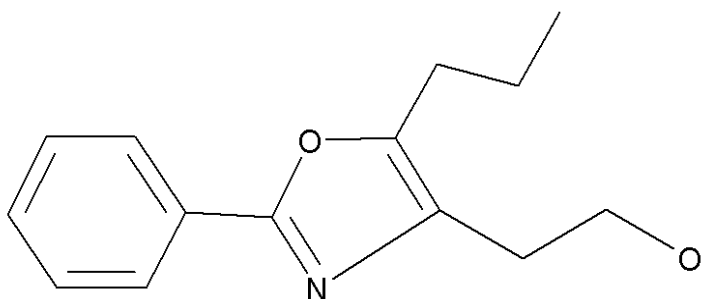
40

【0155】

工程 C

2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) エタノール

【化57】



4 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール (340 mg、1.05 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、Pearlman の触媒 (170 mg) で処理した。この溶液を水素雰囲気 (1 気圧) 下で 90 分間、強く攪拌した後、混合物をセライトを通してろ過した。セライトを CH_2Cl_2 ですすぎ、溶液を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮して、無色透明の油状物を得た：

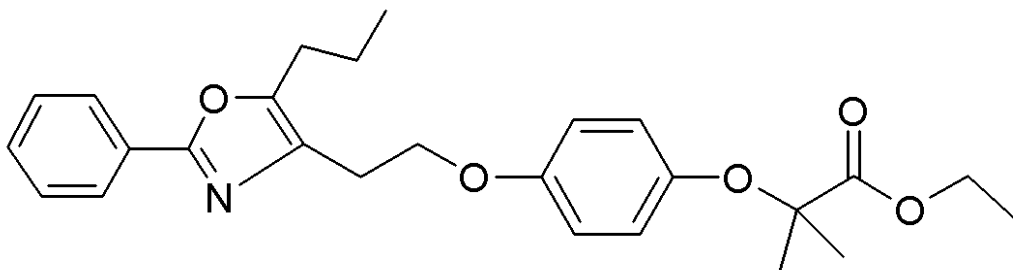
$R_f = 0.25$ (60% EtOAc / ヘキサン中) ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.447.22 (m, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.73 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H) 1.70 (六重項, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 0.98 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

【 0156 】

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル

【 化 58 】



2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) エタノール (225 mg、0.97 mmol) およびトリエチルアミン (167 mg、1.65 mmol、0.23 mL) を 0 の CH_2Cl_2 (3.5 mL) 中に溶解し、メタンスルホニルクロライド (167 mg、1.46 mmol、0.11 mL) で処理した。1 時間後、 NH_4Cl (10% 水溶液 25 mL) を加え、次いで有機相を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮し、油状物を得た。中間体メシラートを、DMF (4 mL) 中、 Cs_2CO_3 (383 mg、1.18 mmol) および 2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (American Home Products 米国特許第 3795691 号) (190 mg、0.84 mmol) と混合し、55 に加熱した。18 時間後、反応混合物を H_2O (25 mL) および EtOAc (25 mL) に分配し、次いで有機相を H_2O で洗浄 (2 x) し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 70 mL、ヘキサン ~ 20% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、無色の油状物 (170 mg、46%) として得た：

$R_f = 0.49$ (20% EtOAc / ヘキサン中) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.427.38 (m, 3H), 6.83 - 6.76 (m, 4H), 4.22 (q, $J = 7.0 \text{ MHz}$, 2H), 4.19 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H) 1.71 (六重項

, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H), 1.52 (s, 6 H), 1.26 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 0.96 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H)。

【0157】

工程 E

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - プロピルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル (170 mg、0.39 mmol) を実施例 1 に記載のように加水分解し、生成物を淡黄色油状物として得た：

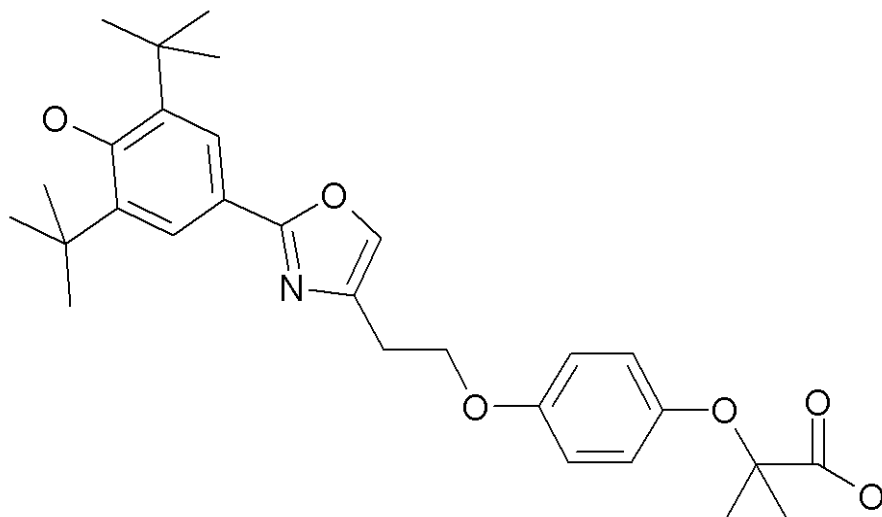
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.85 (br s, 1 H), 8.04 - 8.00 (m, 2 H), 7.447.42 (m, 3 H), 6.91 - 6.72 (m, 4 H), 4.16 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 3.04 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.70 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H) 1.73 (六重項, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H), 1.53 (s, 6 H), 1.01 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H)。

【0158】

実施例 8

2 - (4 - { 2 - [2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【化 59】



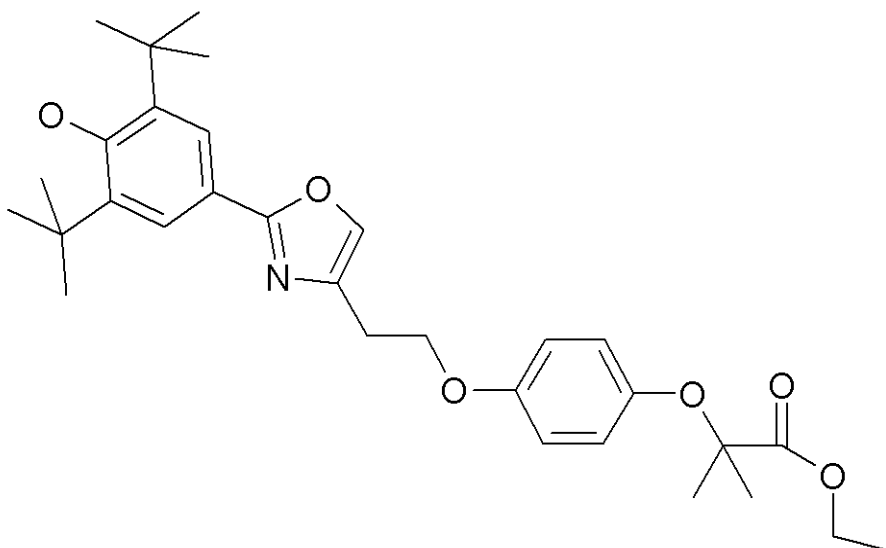
30

工程 A

2 - (4 - { 2 - [2 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【化 60】

40



10

実施例 1 に記載の手法にしたがって、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エチルエステル (Eli Lilly and Co , 欧州特許出願 98 - 308063) (490 mg、1.04 mmol) を 2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルエステル (American Home Products 米国特許第 37956 91 号) (203 mg、0.90 mmol) とカップリングし、生成物 (330 mg、70%) を無色透明の油状物として得た :

20

Rf = 0.55 (35% EtOAc / ヘキサン中) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CDCl_3) 7.84 (s , 2H) , 7.49 (s , 1H) , 6.83 - 6.80 (m , 4H) , 5.50 (s , OH) , 4.23 (q , J = 7.0 MHz , 2H) , 4.22 (t , J = 6.0 Hz , 2H) , 3.04 (t , J = 6.0 Hz , 2H) , 1.53 (s , 6H) , 1.48 (s , 18H) , 1.27 (t , J = 7.0 Hz , 3H) .

【 0159 】

工程 B

30

2 - (4 - { 2 - [2 - (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 1 に記載の手法にしたがって、2 - (4 - { 2 - [2 - (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (320 mg、0.61 mmol) を加水分解し、生成物 (191 mg、63%) を白色固形物として得た :

Rf = 0.07 (40% EtOAc / ヘキサン中) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CDCl_3) 7.83 (s , 2H) , 7.50 (s , 1H) , 6.92 - 6.80 (m , 4H) , 5.51 (s , OH) , 4.19 (t , J = 6.5 Hz , 2H) , 3.07 (t , J = 6.5 Hz , 2H) , 1.53 (s , 6H) , 1.48 (s , 18H) .

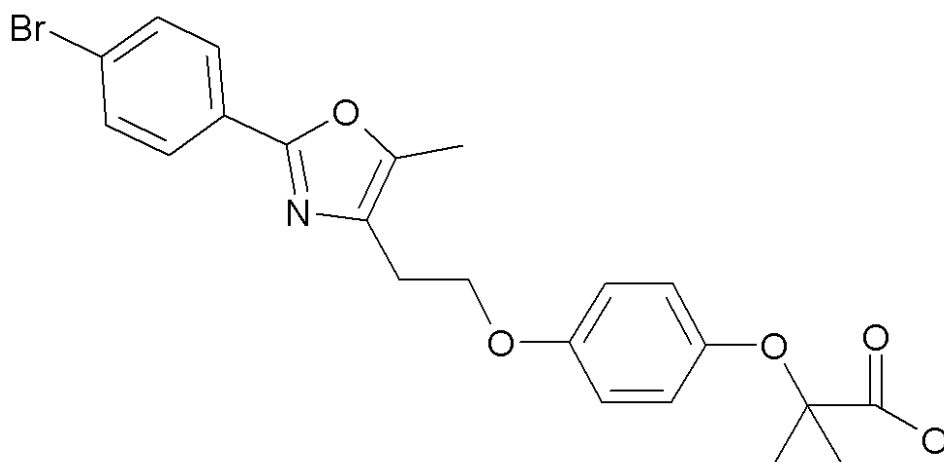
40

【 0160 】

実施例 9

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【 化 61 】

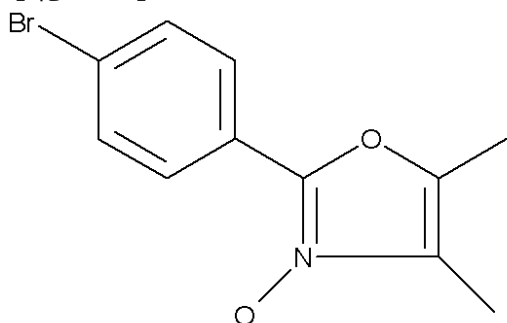


10

工程 A

2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 3 - オキシド

【化 6 2】



20

酢酸 (500 mL) 中の 2 , 3 - ブタンジオン モノオキシム (50 g 、 0 . 49 mol) および 4 - ブロモベンズアルデヒド (1 . 01 g 、 0 . 54 mol) の溶液を 0 に冷却した後、反応物を攪拌しながら、HCl ガスをこの溶液中に 35 分間バブルした。次いでジエチルエーテル (500 mL) をこの反応物に加え、生成物を沈殿させ、得られたスラリーを 0 で 45 分間攪拌した後、ろ過した。固形物を Et₂O (50 mL) ですすぎ、水 (1 L) にとり、濃 NH₄OH (60 mL) をこのスラリーに加えた。この混合物を CHCl₃ で抽出し、有機層を乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を減圧下で除去し、2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 3 - オキシド 97 . 4 g (74 %) を白色固形物として得た。この化合物は 24 ~ 48 時間で直接使用すべきである：

30

¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8 . 34 (d , J = 9 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 61 (d , J = 9 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 35 (s , 3 H) , 2 . 20 (s , 3 H) ; ¹³C (125 MHz , CDCl₃) 142 . 1 , 131 . 9 , 129 . 5 , 126 . 3 , 124 . 1 , 122 . 2 , 11 . 1 , 6 . 2 ; IR (KBr) 1685 , 1529 , 1418 , 1377 , 1233 , 1165 cm⁻¹ ; UV (EtOH) _{max} 307 nm (24371) ; HRMS (TOF) m / z 計算値 (C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO₂ として) : 267 . 997 , 実測値 267 . 9951 .

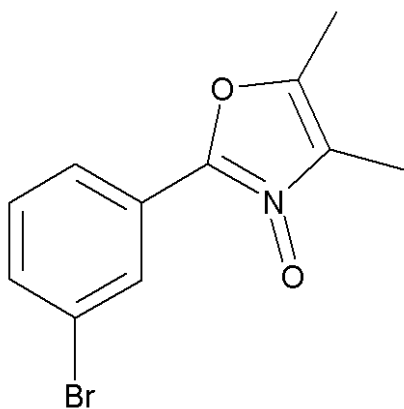
40

【0161】

3 - ブロモベンズアルデヒド、2 - チオフェンカルボキシアリド、および 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、それぞれ、以下の化合物を同一の手法により製造した：

2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジメチルオキサゾール - 3 - オキシド：

【化 6 3】

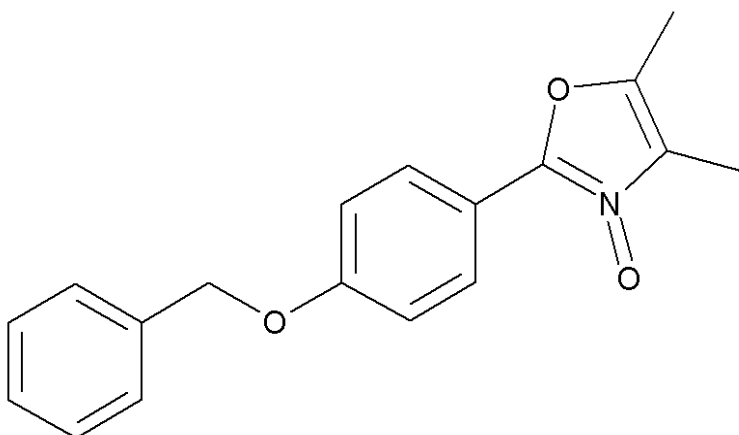


10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.06 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール - N - オキシド :

【化64】



20

30

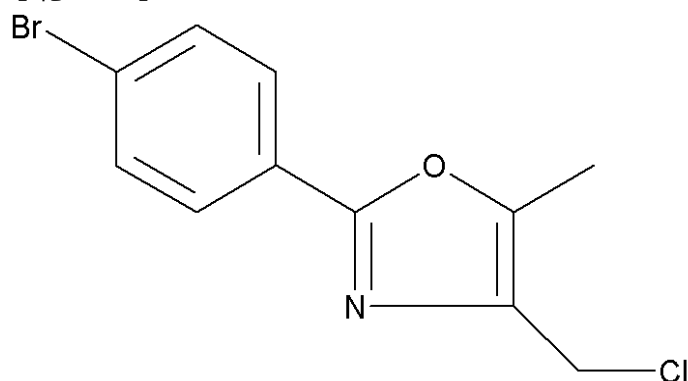
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 8.408.38 (m, 2H), 7.407.29 (m, 5H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0162】

工程 B

2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (クロロメチル) - 5 - メチルオキサゾール

【化65】

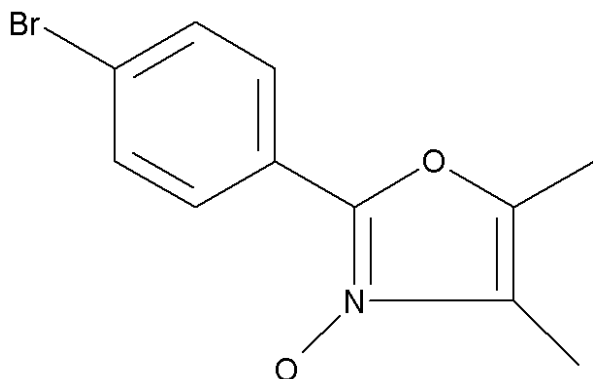


40

CHCl_3 (0.90 L) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール - 3 - オキシド

50

【化 6 6】



10

(96.6 g、0.36 mol)の溶液を酸塩化リン(61.1 g、0.40 mol)で滴加処理し、反応物を発熱させた後、還流温度で30分間攪拌した。次いで反応物を室温に冷却し、水(2×1 L)で洗浄した。水性洗浄物をまとめ、CH₂Cl₂で抽出し戻した(2×100 mL)。有機層を乾燥(MgSO₄)し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物を得、これを熱ヘキサン(300 mL)から再結晶し、暗色油状物質から熱上清をデカンテーションして除去した。残りの暗色油状物をさらなる熱ヘキサン(200 mL)中で攪拌し、上清をまとめ、0℃に冷却し、生成物を結晶化し、ろ過によって単離し、2-(4-ブロモフェニル)-4-(クロロメチル)-5-メチルオキサゾール74.2 g (72%)をライム-グリーン粉末として得た：

20

R_f = 0.39 (20% EtOAc/ヘキサン中)；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.887.86 (m, 2H), 7.597.56 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)；¹³C (125 MHz, CDCl₃) 159.2, 146.9, 133.2, 132.0, 127.6, 126.1, 124.7, 37.1, 11.5；IR (KBr) 2970, 1633, 1599, 1481, 1401, 1258, 1117, 1008 cm⁻¹；UV (EtOH) max 281 nm (21349)；HRMS (FAB) m/z 計算値 (C₁₁H₉BrClNOとして)：285.9634, 実測値 285.9641；元素分析 計算値 (C₁₁H₉ClBrNOとして)：C, 46.11；H, 3.17；N, 4.89；Cl, 12.37；Br, 27.88。実測値 C, 46.28；H 3.07；N, 4.81；Cl, 12.36；Br, 27.88。

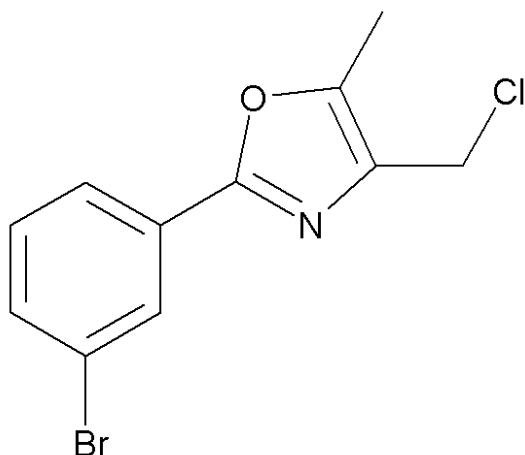
30

【0163】

また以下の化合物を、この手法によって製造した：

2-(3-ブロモフェニル)-4-(クロロメチル)-5-メチルオキサゾール：

【化 6 7】



40

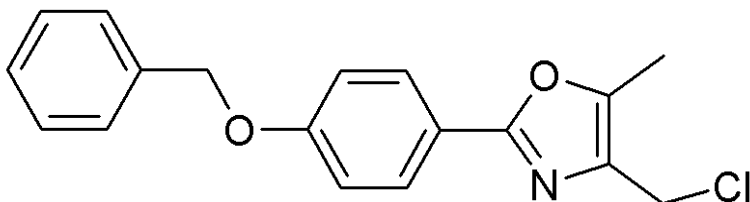
50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【0164】

2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 4 - クロロメチル - 5 - メチル - オキサゾール

【化68】



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.427.31 (m, 5H), 7.00 - 6.98 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 160.6, 145.9, 136.5, 132.5, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.5, 120.1, 115.1, 70.1, 37.2, 11.2; IR (CHCl_3) 1637, 1611, 1499, 1454, 1246, 1168, 1010, 1004, 836, 750, 696 cm^{-1} ; UV (EtOH) max 2825 nm (32622); HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Cl}$ として) 314.0948, 実測値 314.0939; 元素分析 計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ として): C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46; Cl, 11.30。実測値 C, 68.70; H 5.00; N, 3.97; Cl, 11.32。

20

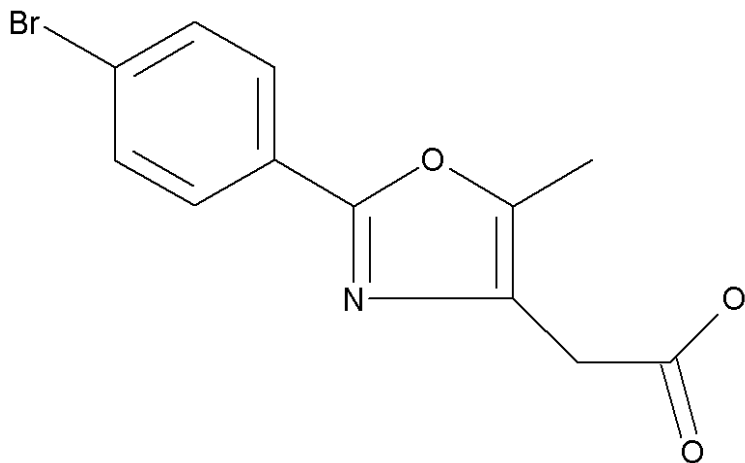
【0165】

工程 C

2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾール酢酸

30

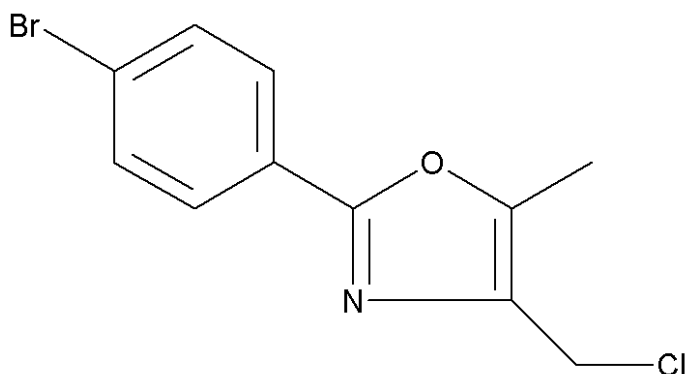
【化69】



40

DMF (400 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (クロロメチル) - 5 - メチルオキサゾール

【化70】



10

(64.8 g、0.23 mol)の溶液に、粉末化シアン化カリウム(22.1 g、0.34 mol)およびヨウ化カリウム(28.6 g、0.17 mol)を加え、得られた混合物を3.5時間85℃に加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却した。炭酸カリウム(5 g)を水(800 mL)に溶解し、反応物に滴加し、生成物を沈殿させ(添加後15分強く攪拌)、これをろ過によって単離し、水で洗浄した(2×400 mL)。粗製の[2-(4-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]-アセトニトリルを、そのまま、精製することなく次の工程に用いた。

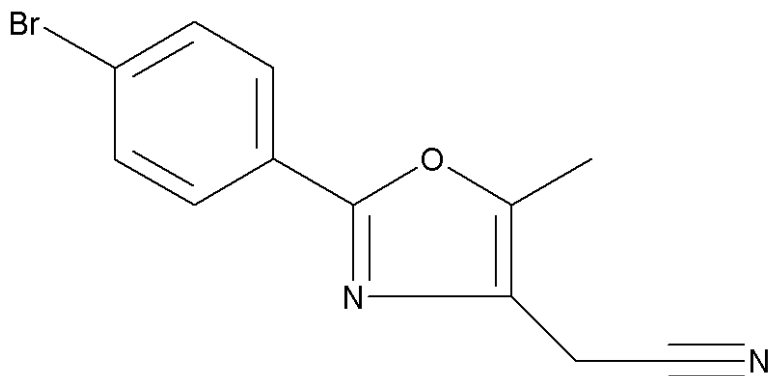
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.85 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

【0166】

20

粗製の[2-(4-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]-アセトニトリル

【化71】



30

(おそらく0.22 mol)を2-メトキシエタノール(630 mL)と混合し、水(360 mL)中の85% 固形KOH(74.6 g、1.33 mol)を反応物に加えた。この混合物を3時間加熱還流し、冷却し、2M HCl(500 mL)でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥(MgSO_4)し、溶媒を減圧下で除去し、トルエンを用いて、共沸混合物により残留する2-メトキシエタノールを除去した。粗製の生成物(57.3 g)をトルエン(450 mL)から再結晶し、2-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-4-オキサゾール酢酸39.8 g(60%)をオフホワイト色粉末として得た：

40

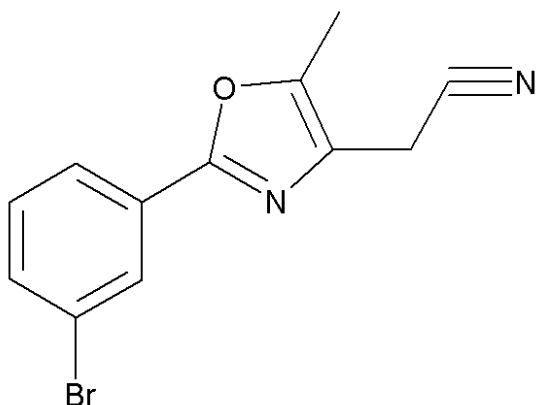
R_f = 0.23 (10% MeOH/ CH_2Cl_2 中)； $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 9.00 (br s, 1H), 7.857.83 (m, 2H), 7.587.56 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)； ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 173.8, 159.0, 146.2, 132.0, 129.1, 127.6, 125.9, 124.7, 31.5, 10.2；IR (CHCl_3) 2923, 1699, 1641, 1481, 1428, 1306, 1234, 1010, 829, 727 cm^{-1} 。

【0167】

以下の化合物を同一の手法により製造した。

50

[2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] - アセトニトリル
【化 7 2】



10

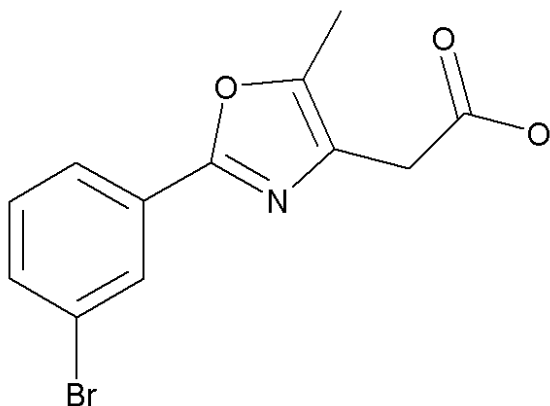
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , d_6 - DMSO) 8 . 00 (t , J = 1 . 83 Hz , 1H) , 7 . 90 (dt , J = 8 . 2 , 1 . 2 Hz , 1H) , 7 . 70 (ddd , J = 8 . 0 , 1 . 8 , 1 . 2 Hz , 1H) , 7 . 48 (t , J = 7 . 9 Hz , 1H) , 4 . 01 (s , 2H) , 2 . 41 (s , 3H) 。

【 0 1 6 8 】

2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾール酢酸

【化 7 3】

20



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , d_6 - DMSO) 7 . 99 (t , J = 1 . 83 Hz , 1H) , 7 . 88 (dt , J = 8 . 1 , 1 . 5 Hz , 1H) , 7 . 65 (ddd , J = 8 . 1 , 1 . 8 , 1 . 5 Hz , 1H) , 7 . 45 (t , J = 8 . 1 Hz , 1H) , 3 . 50 (s , 2H) , 2 . 35 (s , 3H) 。

【 0 1 6 9 】

(5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) - アセトニトリル
。

融点 82 - 84 ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CDCl_3) 7 . 60 (m , 1H) , 7 . 40 (m , 1H) , 7 . 08 (m , 1H) , 3 . 60 (s , 2H) 2 . 40 (s , 3H) 。

40

【 0 1 7 0 】

(5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - 4 - オキサゾール酢酸) 。

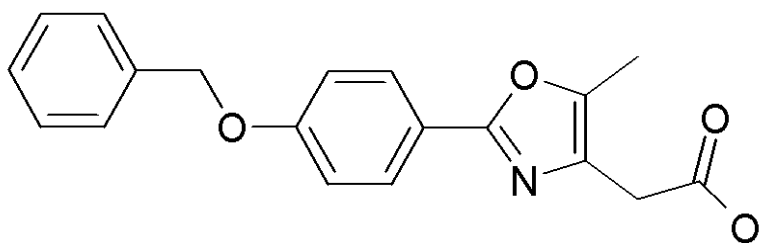
融点 185 ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , CDCl_3) 7 . 65 (m , 1H) , 7 . 40 (m , 1H) , 7 . 08 (m , 1H) , 3 . 60 (s , 2H) , 2 . 31 (s , 3H) 。

【 0 1 7 1 】

[2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - 酢酸

【化 7 4】

50



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.91 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 7.03 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 5.11 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 171.5, 159.8, 158.2, 144.9, 136.6, 129.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.1, 119.9, 115.2, 69.4, 31.6, 9.7; IR (CHCl_3) 1711, 1611, 1501, 1293, 1257, 1216, 834, 742 cm^{-1} ; UV (EtOH) λ_{max} 285 nm (25018); HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ として) 324.1236, 実測値 324.1265; 元素分析 計算値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ として): C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33. 実測値 C, 69.69; H 5.26; N, 4.34.

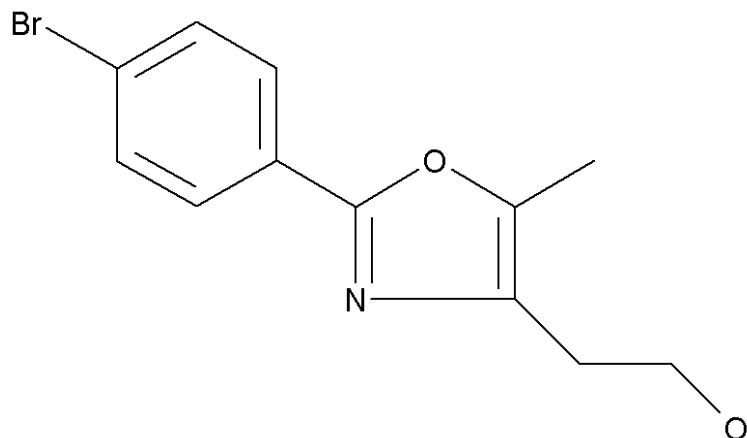
【0172】

20

工程 D

2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾールエタノール

【化75】



30

乾燥 THF (175 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾール酢酸 (39.1 g, 0.13 mol) の溶液をボラン - THF 複合体 (THF 中の 1.0 M 溶液 227 mL, 1.3 mol) で 2 時間滴加処理した (反応温度 35)。N₂ 下室温で 2 時間攪拌した後、メタノール (60 mL) をゆっくり加えて反応をクエンチし、室温で一晩攪拌した。この反応物を 1 N NaOH (50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を H₂O で洗浄 (3 × 100 mL) し、乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で溶媒を除去し、粗製の生成物 38.7 g を得、これをトルエン (200 mL、固形物を冷ヘキサンで洗浄) から再結晶し、2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾールエタノール 26.9 g (72%) を白色粉末として得た:

40

$R_f = 0.37$ (10% MeOH / CH_2Cl_2 中); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.847.82 (m, 2H), 7.577.55 (m, 2H), 3.91 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6.0$ Hz, OH), 2.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 158.7, 144.5, 13

50

4.2, 131.9, 127.4, 126.4, 124.3, 61.8, 28.1, 10.1; IR (KBr) 3293, 2948, 1642, 15985, 1480, 1472, 1401, 1053, 1003, 836, 734 cm^{-1} ; 元素分析 計算値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ として): C, 51.09; H, 4.29; N, 4.96; Br, 28.32。実測値 C, 51.31; H 4.06; N, 4.90; Br, 28.19。

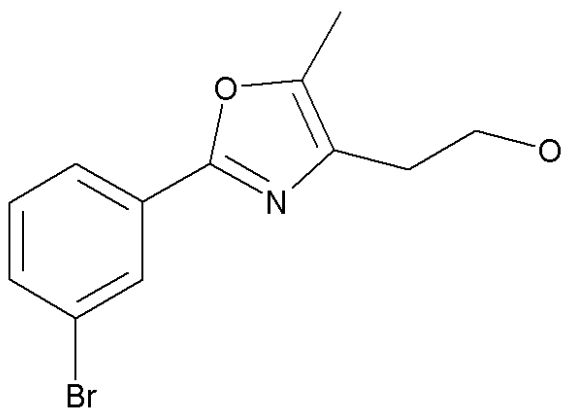
【0173】

以下の化合物を同一の手法によって製造した。

2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾールエタノール

【化76】

10



20

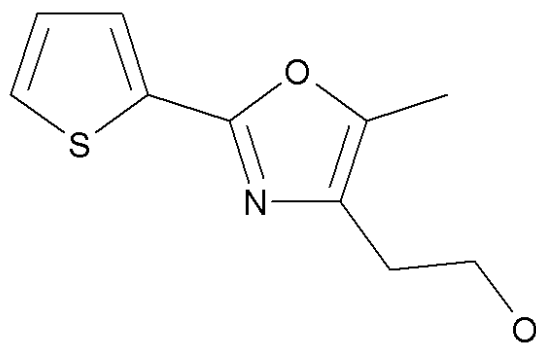
融点 92 ~ 93 ; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 5.5$ Hz, OH), 3.63 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

【0174】

2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - 4 - オキサゾールエタノール

【化77】

30



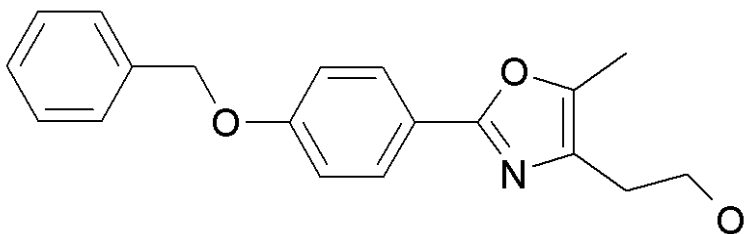
融点 71 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.5 (s, 1H), 2.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

40

【0175】

2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エタノール

【化78】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.91 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 - 3.4 (m, 5H), 7.02 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.11 (s, 2H), 3.91 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.71 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.31 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ として): Found m/e 310 ($M + 1$, 100%).

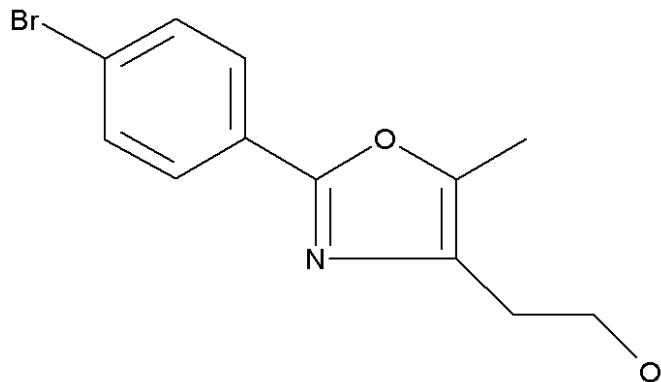
【0176】

工程 E

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エチルエステル

N_2 下室温の CH_2Cl_2 (150 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾールエタノール

【化79】



20

30

(8.89 g、31.5 mmol) の溶液に、ピリジン (8.74 g、110 mmol、8.9 mL) および DMAP (0.97 g、7.88 mmol) を加え、次いでトシル無水物 (12.7 g、37.8 mmol) を少しずつ加えた。発熱し 37 になった反応物を 1 時間攪拌した後、1N HCl (200 mL) を加えた。混合物を 15 分間強く攪拌し、次いで有機相を乾燥 (MgSO_4) し、シリカゲル床 (200 mL、 CH_2Cl_2 で充填) を通してろ過した。シリカゲルを EtOAc (100 mL) ですすいだ後、溶液を濃縮し、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エチルエステルを得、これをさらに精製することなしに用いた (融点 136)。

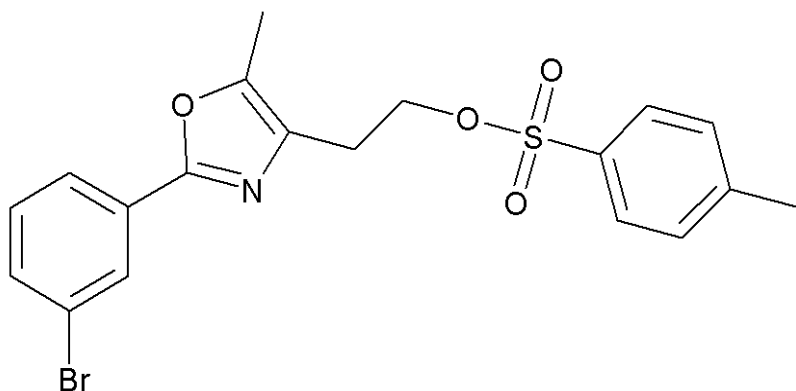
40

【0177】

対応するアルコールを用い、同一の手法により以下の化合物を製造した：

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エチルエステル。

【化80】



10

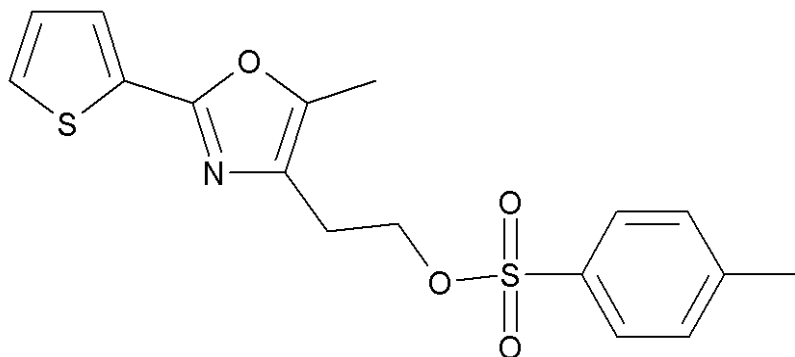
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

【0178】

トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフエン-2-イルオキサゾール-4-イル)エチルエステル。

20

【化81】



30

融点 107 ~ 109 ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 3.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 4.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0179】

トルエン-4-スルホン酸 2-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]-エチルエステル。

40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, $J = 6.45$ Hz), 2.80 (t, 2H, $J = 6.45$ Hz), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 160.25, 144.8, 144.6, 136.5, 132.8, 130.6, 130.2, 129.6, 128.6, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 127.0, 115.1, 70.1, 68.9, 25.9, 21.4, 10.0; IR (KBr) 1645, 1613, 1499, 1351, 1248, 1190, 1173, 900, 665, 55

50

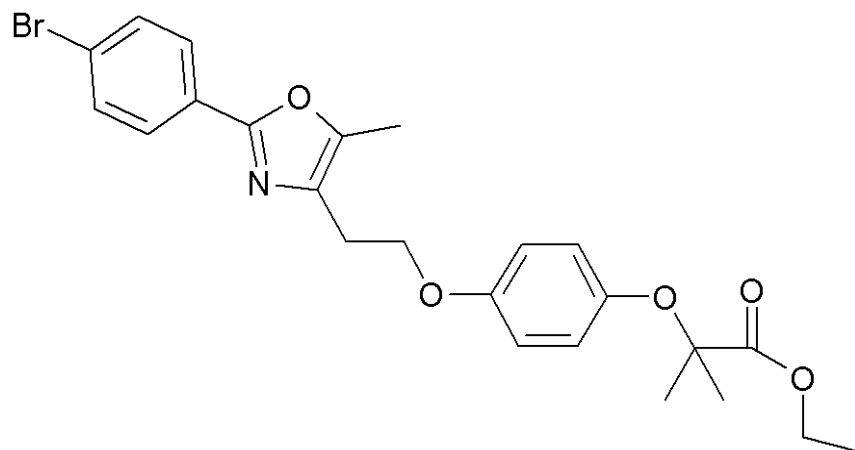
6 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{\max} 286 nm (22658); HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₆H₂₆NO₅S として) 464.1532, 実測値 464.1531; 元素分析 計算値 (C₂₆H₂₅NO₅S として): C, 67.37; H, 5.44; N, 3.02。実測値 C, 66.59; H 5.33; N, 3.06。

【0180】

工程 F

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【化82】



トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エチルエステル (上記 E に記載されるように製造)、2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸エチルエステル (American Home Products 米国特許第 3795691 号) (7.06 g、31.5 mmol) および Cs₂CO₃ (13.3 g、41.0 mmol) の混合物を DMF (45 mL) 中で 18 時間 55 で加熱した。この反応物を EtOAc (250 mL) および H₂O (250 mL) に分配し、水相を EtOAc で抽出した (2 × 100 mL)。有機相をまとめ、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 1500 mL、ヘキサン ~ 10% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (6.81 g、44%) をオフホワイト色固形物として得：

R_f = 0.48 (35% EtOAc / ヘキサン中); 融点 78 - 79 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.857.82 (m, 2H), 7.577.53 (m, 2H), 6.836.75 (m, 4H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

および副産物 2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 4 - ビニルオキサゾール (1.81 g, 22%) を白色固形物として得た：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.927.87 (m, 2H), 7.587.55 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

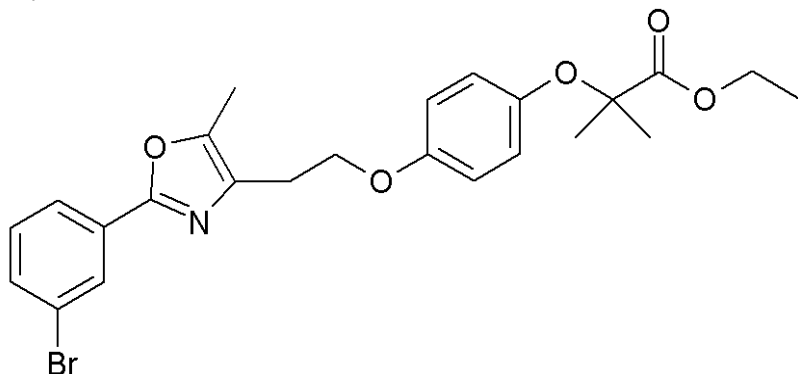
【0181】

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エチルエステルおよびトルエン - 4 - スルホン酸 2 - [2 - (4 - ベン

ジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エチルエステルをそれぞれ用い、同一の手法により以下の化合物を製造した:

2 - (4 - {2 - [2 - (3 - プロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

【化 8 3】



10

$R_f = 0.39$ (1:4 EtOAc:ヘキサン中); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.11 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 4H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) 510.1 ($M+Na$)⁺, 488.1 ($M+H$)⁺.

20

【0182】

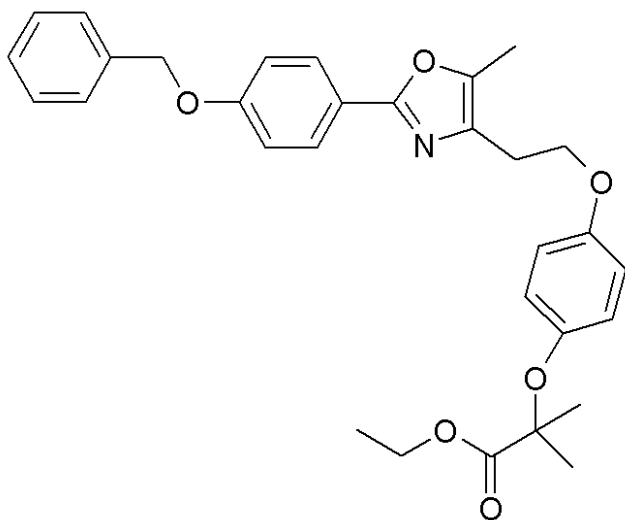
2 - メチル - 2 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸エチルエステル。MS (ES) m/e 416.2 ($M+1$)。

【0183】

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

30

【化 8 4】



40

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.91 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.01 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.29 (t, 3H, $J = 9.0$ Hz).

50

2 Hz); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 174.3, 160.3, 159.5, 154.4, 148.9, 144.5, 136.5, 132.1, 128.6, 128.1, 127.7, 127.5, 121.9, 121.6, 115.7, 115.1, 114.9, 79.7, 70.1, 67.0, 61.2, 26.3, 25.3, 14.1, 10.1; IR (KBr) 2987, 2874, 1729, 1614, 1505, 1287, 1245, 1228, 1171, 1142, 1022, 838 cm^{-1} ; UV (EtOH) λ_{max} 286 nm (ϵ 24476); HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ として) 516.2386, 実測値 516.2362; 元素分析 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ として): C, 72.21; H, 6.45; N, 2.71. 実測値 C, 71.90; H 6.62; N, 2.51.

10

【0184】

工程 G

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステルを、実施例 1 に記載のように加水分解し、生成物を得た:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.857.82 (m, 2H), 7.577.53 (m, 2H), 6.836.75 (m, 4H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

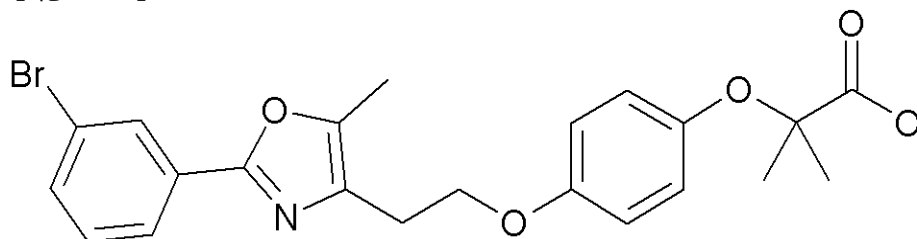
20

【0185】

以下の化合物を同一の手法により加水分解した:

実施例 9A: 2 - (4 - {2 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【化 85】



30

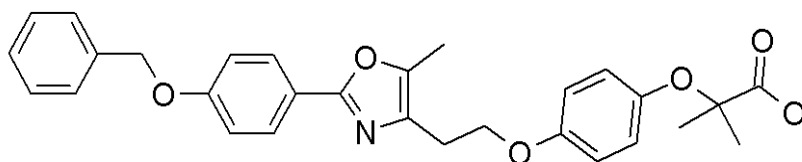
融点 158 ~ 159 ; $R_f = 0.1$ (6:4 EtOAc:ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (EI) 461.0 ($M+H$) $^+$.

【0186】

40

実施例 9B: 2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 86】



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.94 (d, 2H, $J = 7.82$ Hz), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 7.01 (d, 2H, $J = 8$

50

. 60 Hz), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.934 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₃₀NO₆ として) 488.2073, 実測値 488.2058。

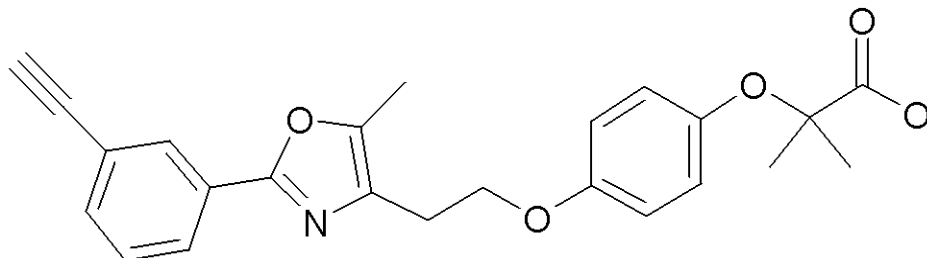
【0187】

実施例 10

2 - (4 - {2 - [2 - (3 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【化 87】

10

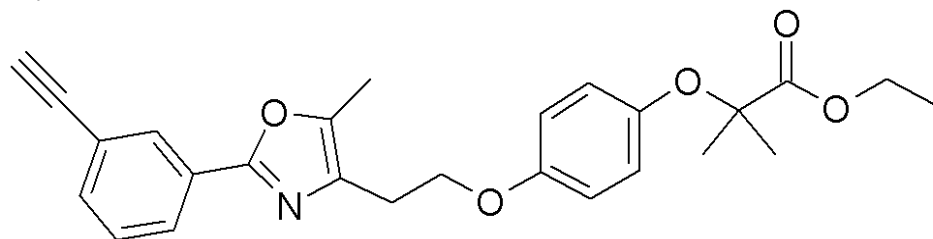


工程 A

2 - (4 - {2 - [2 - (3 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

20

【化 88】



THF (80 mL) 中の 2 - (4 - {2 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (780 mg、1.6 mmol)、トリブチル - (エチニル) スタナン (1.02 g、3.2 mmol、0.934 mL)、および Pd(PPh₃)₄ (92 mg、0.08 mmol) の溶液を還流温度で 18 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮して暗緑色ペーストとし、シリカゲル床 (50 g、1:4 EtOAc:ヘキサン) を通してろ過した。この物質を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂ 40 g、1:4 EtOAc:ヘキサン) を 2 回繰り返してさらに精製し、生成物 (550.6 mg、79%) を淡緑色油状物として得た:

30

R_f = 0.30 (1:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 4H), 4.22 - 4.12 (m, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) 456.2 (M+Na)⁺, 434.2 (M+H)⁺。

40

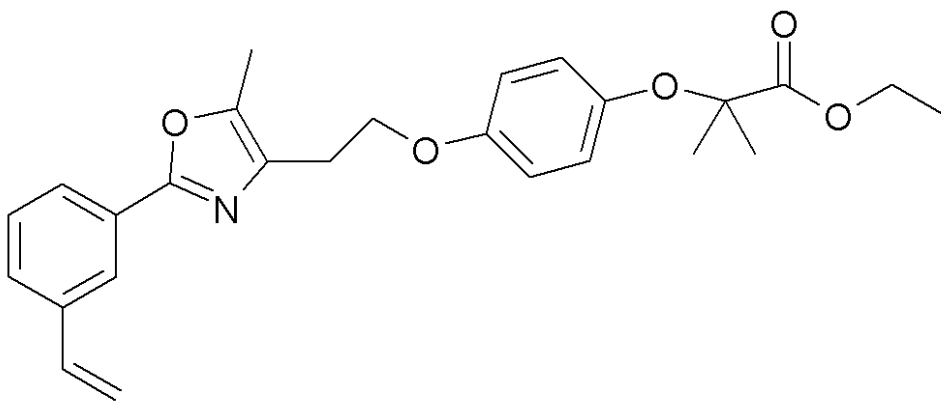
【0188】

トリブチル (ビニル) スズおよびトリブチル (フェニルエチニル) スズを用い、それぞれ、以下の化合物を同一の手法により製造した:

2 - メチル - 2 - (4 - {2 - [5 - メチル - 2 - (3 - ビニルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) プロピオン酸エチルエステル

【化 89】

50



10

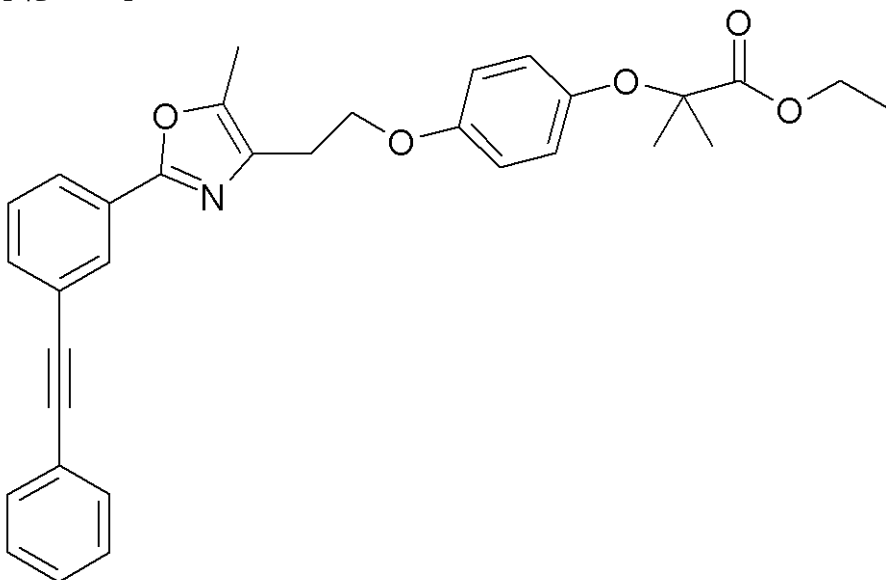
R_f = 0.29 (1:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 6.80 - 6.69 (m, 4H), 5.82 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.24 (t, 3H); MS (EI) 436.2 (M+H)⁺。

【0189】

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェニルエチニルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) プロピオン酸エチルエステル

20

【化90】



30

R_f = 0.46 (1:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 6.81 - 6.72 (m, 4H), 4.21 - 4.14 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.23 (t, 3H); MS (EI) 532.2 (M+Na)⁺, 510.2 (M+H)⁺。

40

【0190】

工程 B

2 - (4 - { 2 - [2 - (3 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール] - 4 - イル } エトキシ) フェノキシ - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 2、工程 D の手法にしたがって、2 - (4 - { 2 - [2 - (3 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (94.7 mg、0.218 mmol) を加水分解し、生成物 (67

50

． 2 m g、 7 6 %) を白色固形物として得た：

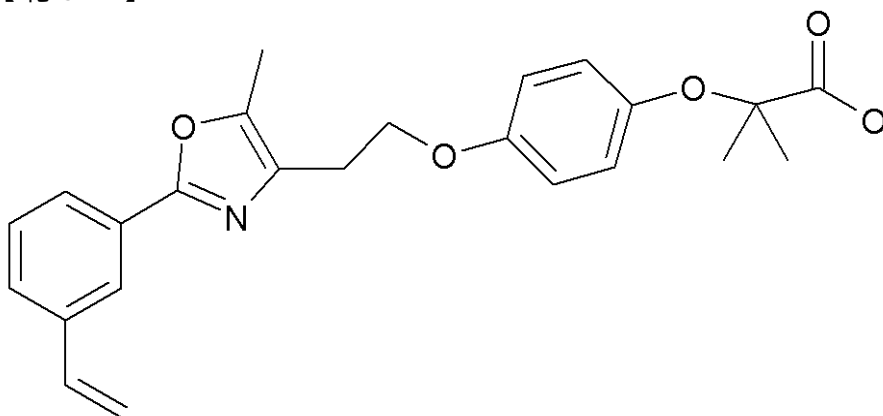
R f = 0 . 1 0 (6 : 4 E t O A c : ヘキサン中) ; 融点 = 1 3 1 - 1 3 4 ;
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (d , 1 H) , 7 . 4 4 (d , 1 H) , 7 . 3 6 (t , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 7 4 (m , 4 H) , 4 . 1 8 (t , 2 H) , 3 . 0 7 (s , 1 H) , 2 . 9 6 (t , 2 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 1 . 4 6 (s , 6 H) ; M S (E I) 4 2 8 . 1 (M + N a) ⁺ , 4 0 6 . 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 9 1 】

上記手法にしたがって、対応するエステルを加水分解した：

実施例 1 0 A : 2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - ビニルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) プロピオン酸 10

【 化 9 1 】



20

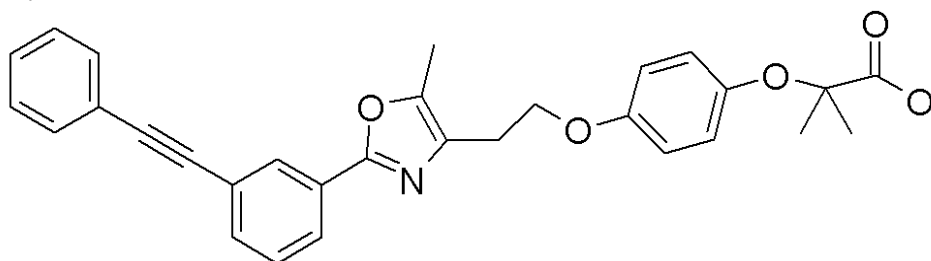
R f = 0 . 1 9 (6 : 4 E t O A c : ヘキサン中) ; 融点 = 1 3 7 - 1 3 9 ;
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 8 (m , 3 H) , 6 . 8 8 - 6 . 7 7 (m , 4 H) , 5 . 8 2 (d , 1 H) , 5 . 2 4 (d , 1 H) , 4 . 1 8 (t , 2 H) , 2 . 9 6 (t , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 6 H) ; M S (E I) 4 3 0 . 2 (M + N a) ⁺ , 4 0 8 . 2 (M + H) ⁺ 。

30

【 0 1 9 2 】

実施例 1 0 B : 2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェニルエチニルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) プロピオン酸

【 化 9 2 】



40

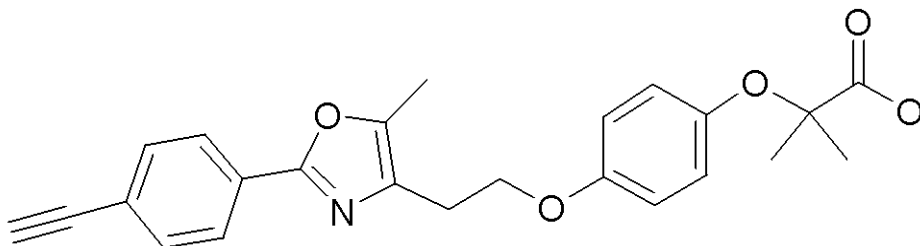
R f = 0 . 1 5 (6 : 4 E t O A c : ヘキサン中) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 1 3 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 3 (m , 3 H) , 7 . 3 9 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 3 1 (m , 3 H) , 6 . 8 9 - 6 . 7 6 (m , 4 H) , 4 . 1 5 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 9 6 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 4 9 (s , 6 H) ; M S (E I) 5 0 4 . 1 (M + N a) ⁺ , 4 8 2 . 1 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 9 3 】

50

実施例 11

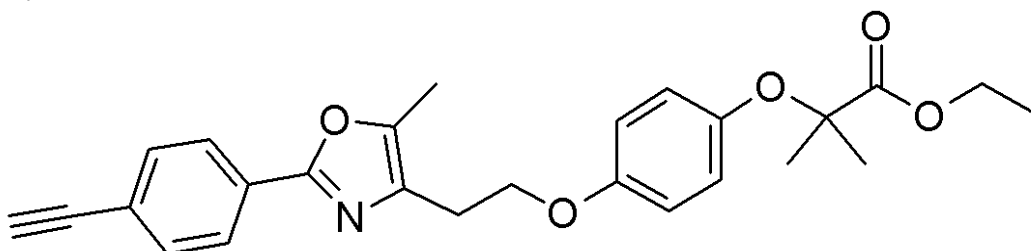
2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸
【化 9 3】



10

工程 A

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル
【化 9 4】



20

実施例 10 工程 A の手法にしたがって、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (298 mg、0.610 mmol) をトリブチル (エチニル) スタナンとカップリングし、生成物 (224.6 mg、49%) をオフホワイト色固形物として得た：

$R_f = 0.43$ (1 : 4 EtOAc : ヘキサン中) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.88 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.80 - 6.68 (m, 4H), 4.20 - 4.11 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 1.21 (t, 3H); MS (EI) 456.2 ($M + Na$)⁺, 434.2 ($M + H$)⁺。

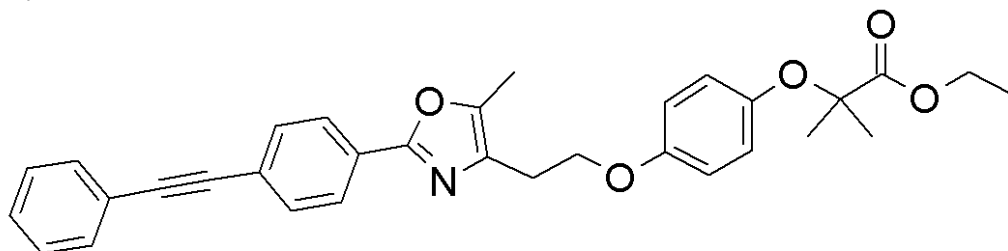
30

【0194】

トリブチル (フェニルエチニル) スタナンを用い、同一の手法により以下の化合物を製造した：

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェニルエチニルフェニル) - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } - フェノキシ) プロピオン酸エチルエステル

【化 9 5】



40

$R_f = 0.38$ (1 : 4 EtOAc : ヘキサン中) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.48, (

50

m, 2H), 7.33 - 7.32 (m, 3H) 6.81 - 6.74 (m, 4H), 4.21 - 4.15 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.24 (t, 3H); MS (EI) 532.2 (M + Na)⁺, 510.2 (M + H)⁺。

【0195】

工程 B

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 2、工程 D の手法にしたがって、2 - (4 - {2 - [2 - (4 - エチニルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (53.2 mg、0.123 mmol) を加水分解し、生成物 (31.7 mg、64%) を白色固形物として得た：

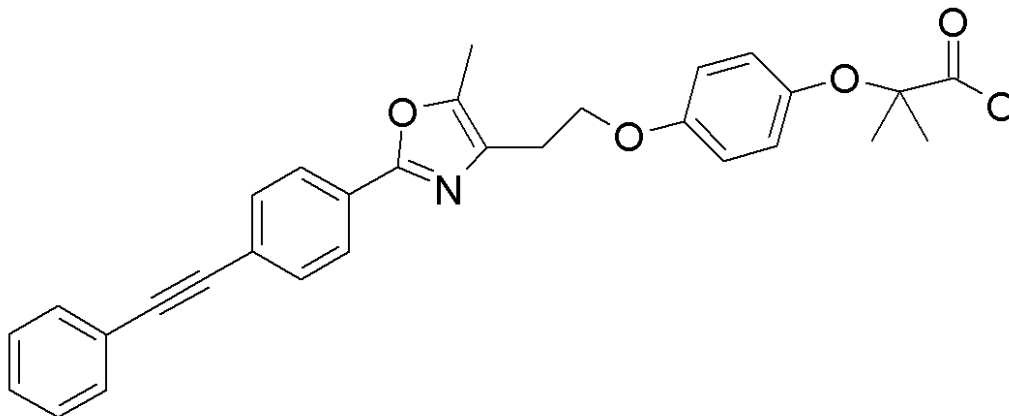
Rf = 0.11 (6:4 EtOAc:ヘキサン中)；融点 = 137 - 139；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.97 (t, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.51 (s, 6H)；MS (EI) 428.1 (M + Na)⁺, 406.1 (M + H)⁺。

【0196】

以下の化合物を同一の手法により製造した：

実施例 11A： 2 - メチル - 2 - (4 - {2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェニルエチニルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - フェノキシ) プロピオン酸

【化 96】



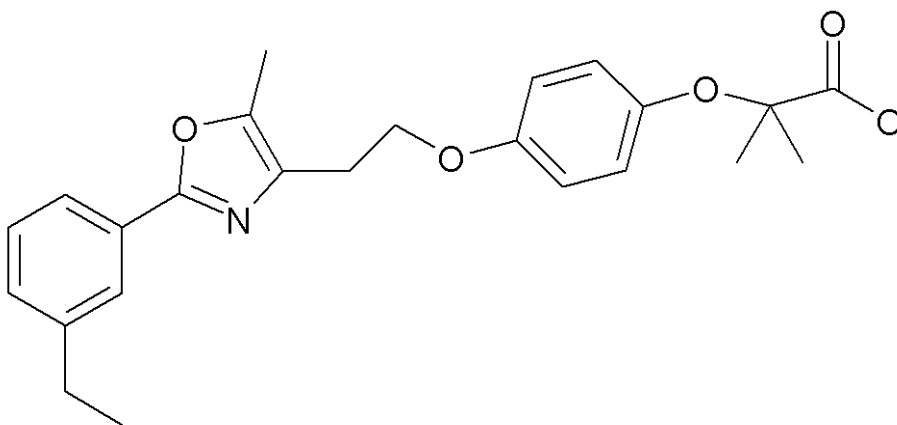
Rf = 0.12 (6:4 EtOAc:ヘキサン中)；MS (EI) 504.2 (M + Na)⁺, 482.2 (M + H)⁺。

【0197】

実施例 12

2 - (4 - {2 - [2 - (3 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

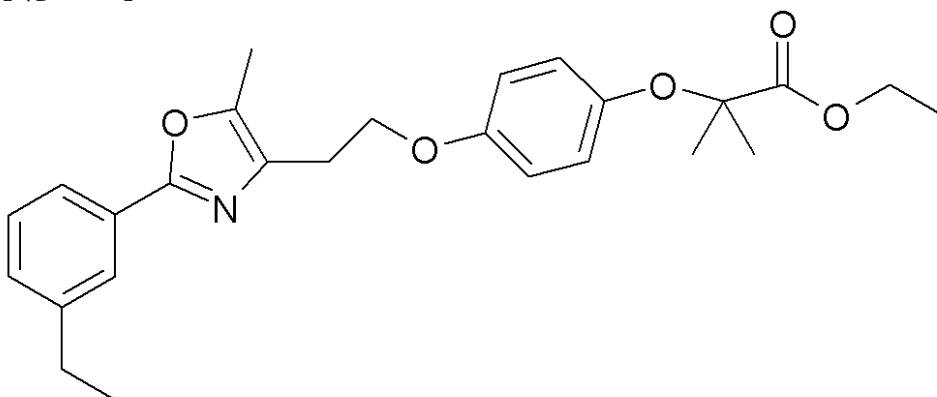
【化 97】



10

工程 A

2 - (4 - { 2 - [2 - (3 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
 エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル
 【化 9 8】



20

250 mL の厚壁フラスコ中、EtOH : EtOAc (9 : 1 溶液 136 mL) 中の 2 -
 (4 - { 2 - [2 - (3 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エ
 トキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステルの磁気攪拌溶液を窒素で
 パージし (3x)、次いで 10% Pd/C (630 mg、0.592 mmol Pd) で
 処理した。この混合物を H₂ でパージし (3x)、次いで 50 p.s.i. の H₂ を 1
 4 時間アブライした。窒素パージ (3x) 後、セライトを通して混合物をろ過し、濃縮し
 て油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 350 g、1 : 9 EtOAc :
 ヘキサン ~ 1 : 4 EtOAc : ヘキサン) によって精製し、生成物 (3.36 g、
 70%) を無色の油状物として得た：

30

Rf = 0.34 (1 : 4 EtOAc : ヘキサン中) ; ¹H NMR (400 MHz
 , CDCl₃) 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.
 6 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 4H), 4.20 (q, J = 6.
 8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t,
 J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.3
 4 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.26 - 1.23 (m, 6H) ;
 MS (EI) 460.2 (M+Na)⁺, 438.2 (M+H)⁺。

40

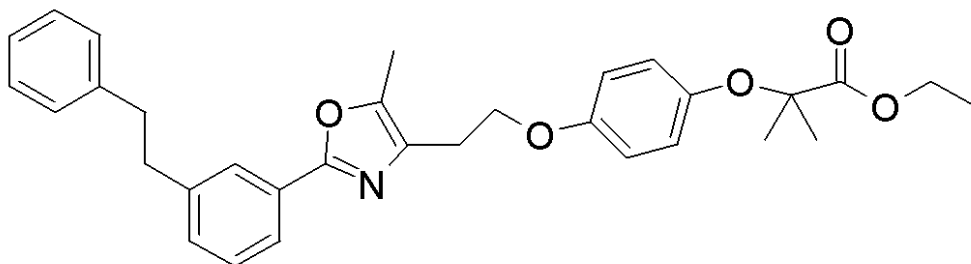
【0198】

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェニルエチニルフェニル) オ
 キサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) プロピオン酸エチルエステルを用い、同
 一の手法により以下の化合物を製造した：

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェネチルフェニル) オキサゾ
 ール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル

50

【化 99】



$R_f = 0.36$ (1:4 EtOAc:ヘキサン中); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 4H), 6.80 - 6.72 (m, 4H), 4.23 - 4.16 (m, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.24 - 1.19 (m, 6H); MS (EI) 536.2 ($M+Na$)⁺, 514.2 ($M+H$)⁺.

【0199】

工程 B

2 - (4 - {2 - [2 - (3 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

実施例 2、工程 D の手法にしたがって、2 - (4 - {2 - [2 - (3 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (3.36 g、7.86 mmol) を加水分解し、生成物 (2.78 g、89%) を白色固形物として得た：

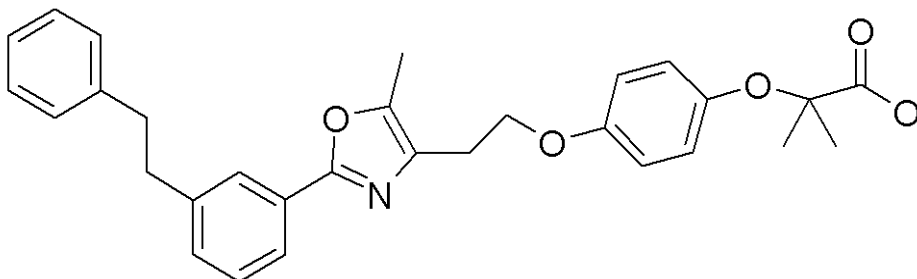
$R_f = 0.12$ (6:4 EtOAc:ヘキサン中); 融点 = 134 - 135 ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 4H), 4.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.67 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (s, 6H) 1.24 (t, $J = 8$ Hz, 3H); MS (EI) 432.1 ($M+Na$)⁺, 410.1 ($M+H$)⁺.

【0200】

以下の化合物を同一の手法にしたがって製造した：

実施例 12A： 2 - メチル - 2 - (4 - {2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェネチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} フェノキシ) - プロピオン酸

【化 100】



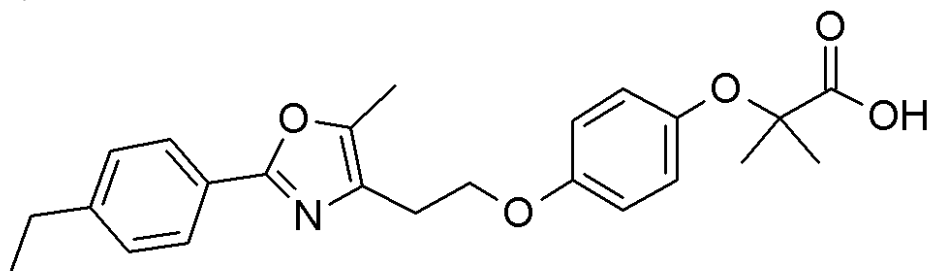
$R_f = 0.2$ (6:4 EtOAc:ヘキサン中); 融点 = 124 - 125 ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.83 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 4H), 6.88 - 6.76 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); MS (EI) 508.2 ($M+Na$)⁺, 486.3 ($M+H$)⁺.

【 0 2 0 1 】

実施例 1 3

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
 エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【 化 1 0 1 】

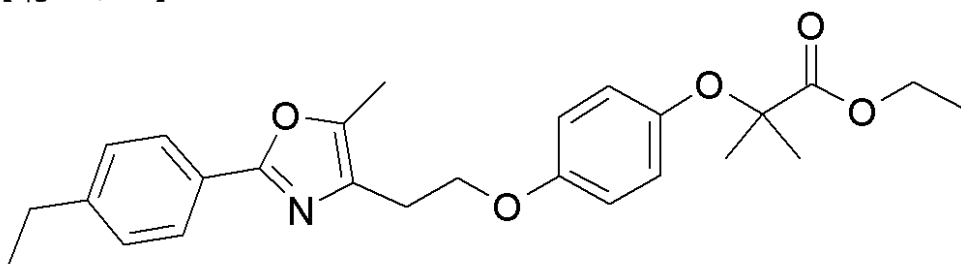


10

工程 A

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
 エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【 化 1 0 2 】



20

実施例 1 2、工程 A の手法にしたがって、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステルを水素化し、生成物 (1 9 6 m g、8 7 %) を無色の油状物として得た：

R_f = 0 . 3 5 (1 : 4 E t O A c : ヘキサン中) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 8 3 (d , 2 H) , 7 . 2 1 (d , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 7 4 (m , 4 H) , 4 . 2 2 - 4 . 1 8 (m , 4 H) , 2 . 9 3 (t , 2 H) , 2 . 6 3 (q , 2 H) , 2 . 3 2 (s , 3 H) , 1 . 4 8 (s , 6 H) , 1 . 2 4 - 1 . 1 9 (m , 6 H) ; M S (E I) 4 6 0 . 2 (M + N a) ⁺ , 4 3 8 . 2 (M + H) ⁺ 。

30

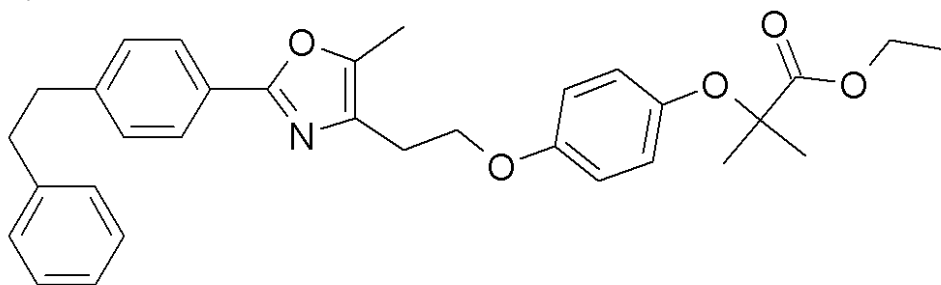
【 0 2 0 2 】

同一の手法により、2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェニルエチニルフェニル) - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) プロピオン酸エチルエステルから以下の化合物を製造した：

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェネチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル

40

【 化 1 0 3 】



50

R_f = 0.38 (1:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 7H), 6.82 - 6.74 (m, 4H), 4.22 - 4.16 (m, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.24 - 1.20 (m, 6H); MS (EI) 536.2 (M+Na)⁺, 514.2 (M+H)⁺。

【0203】

工程 B

実施例 2、工程 D の手法にしたがって、2 - (4 - {2 - [2 - (4 - エチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]エトキシ}フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (196 mg、0.449 mmol) を加水分解し、生成物 (162 mg、88%) を白色固形物として得た：

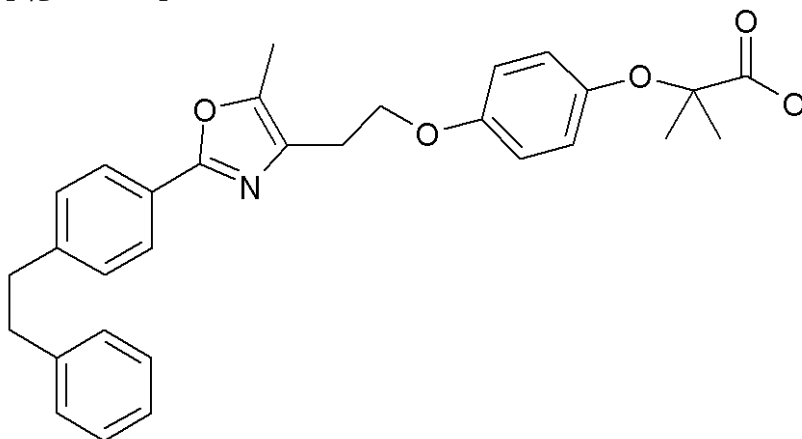
R_f = 0.08 (6:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) 432.2 (M+Na)⁺, 410.2 (M+H)⁺。

【0204】

以下の化合物を同一の手法にしたがって製造した：

実施例 13A： 2 - メチル - 2 - (4 - {2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェネチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル]エトキシ}フェノキシ) - プロピオン酸

【化104】



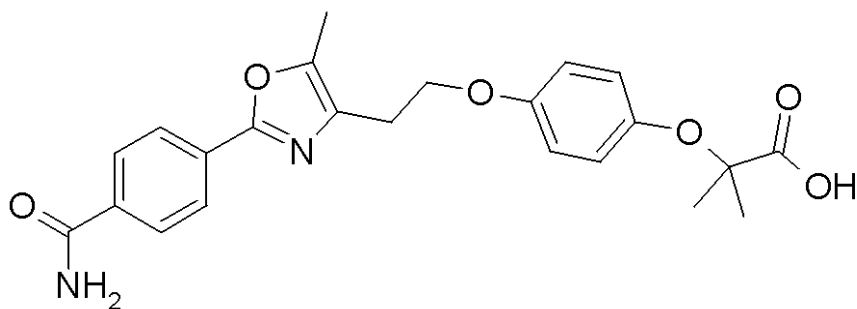
R_f = 0.18 (6:4 EtOAc:ヘキサン中); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (d, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 7H), 6.88 - 6.78 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); MS (EI) 508.2 (M+Na)⁺, 486.2 (M+H)⁺。

【0205】

実施例 14

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]エトキシ}フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【化105】

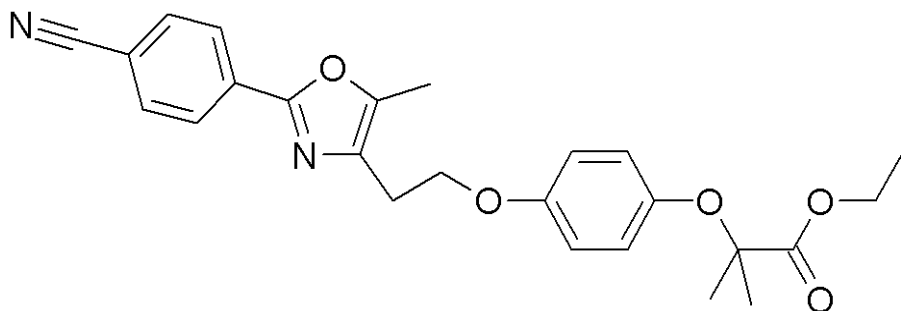


工程 A

10

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【化 1 0 6】



20

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (1 7 0 m g 、 0 . 3
5 m m o l) 、 シアン化銅 (I) (9 6 m g 、 1 . 0 7 m m o l) 、 およびヨウ化銅 (I)
(1 2 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) をジメチルホルムアミド (1 . 5 m L) に溶解し、
1 5 0 に 2 0 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、E t O A c (2 0 m L) およ
び飽和水性 F e C l ₃ (2 0 m L) に分配した。有機相を F e C l ₃ 溶液、H₂O、ブラ
インで洗浄した後、乾燥 (M g S O₄) し、ろ過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロ
マトグラフィー (S i O₂ 1 5 m L 、 4 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、
無色透明の油状物 (1 3 2 m g 、 8 7 %) として得た。

30

R f = 0 . 3 2 (3 5 % E t O A c / ヘキサン中) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z
, C D C l ₃) 8 . 0 4 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 6 9 (d ,
J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 8 1 6 . 7 6 (m , 4 H) , 4 . 2 1 (q , J
= 6 . 4 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 5
(t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 5 1 (s , 6
H) , 1 . 2 6 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) ; M S (E I) 4 5 7 . 2 (M + N a)⁺ ; 4 3 5 . 2 (M + H)⁺ 。

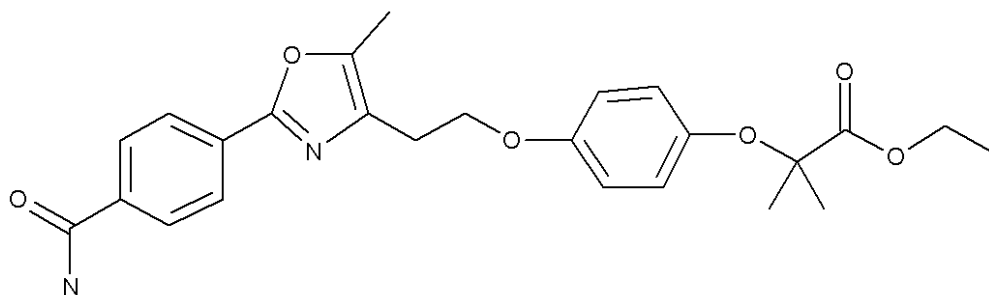
【 0 2 0 6 】

工程 B

40

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 -
イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【化 1 0 7】



2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
 エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (60 mg、0.14
 mmol) および炭酸カリウム (30 mg、過剰) をジメチルスルホキシド (1 mL) に
 溶解した。0 に冷却した後、混合物を過酸化水素 (30 % 水溶液 120 L) で処理し
 、次いで室温にあたためた。1時間攪拌した後、混合物を EtOAc (15 mL) および
 H₂O に分配した。水相を EtOAc で抽出し (3 ×)、次いで有機相をまとめ、乾燥 (
 MgSO₄) し、ろ過し、濃縮し、白色固形物 (58 mg、93 %) として生成物を得た
 :

融点 112 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (d, J
 = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81
 6.77 (m, 4H), 6.12 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H)
 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.4
 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3
 H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); M
 S (EI) 475.2 (M+Na)⁺, 453.2 (M+H)⁺。

【 0207 】

工程 C

実施例 1 に記載のように、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 -
 メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチ
 ルエステルを加水分解し、生成物を白色固形物 (42 mg、90 %) として提供した :

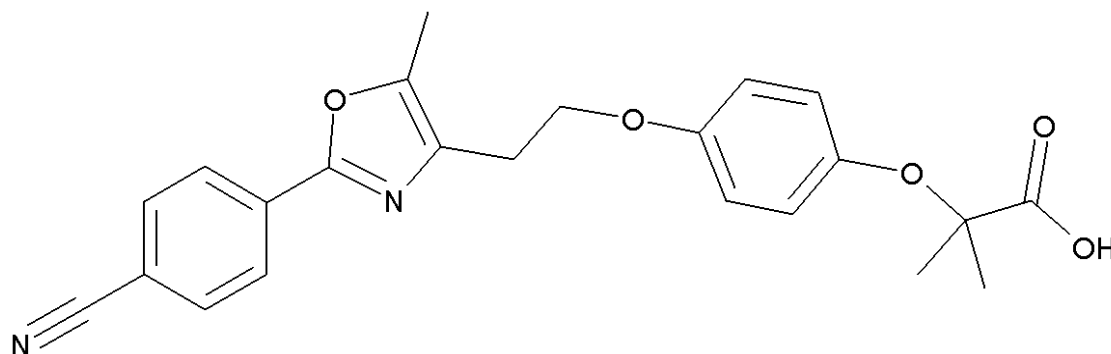
Rf = 0.7 (100 % EtOAc 中); 融点 126 - 127 ; ¹H NMR
 (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (br s, 1H), 7.93 (m,
 4H), 7.42 (br s, 1H), 6.77 (m, 4H), 4.10 (t,
 J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.
 32 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); MS (EI) 448.2 (M+Na)⁺,
 425.1 (M+H)⁺。

【 0208 】

実施例 15

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル]
 エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸

【 化 108 】



実施例 1 の手法にしたがって、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - シアノフェニル) - 5 - メ 50

チロキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (実施例 14 に記載されるように製造) を加水分解し、生成物を白色固形物として得た :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 4H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 6H); MS (EI) 407 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ .

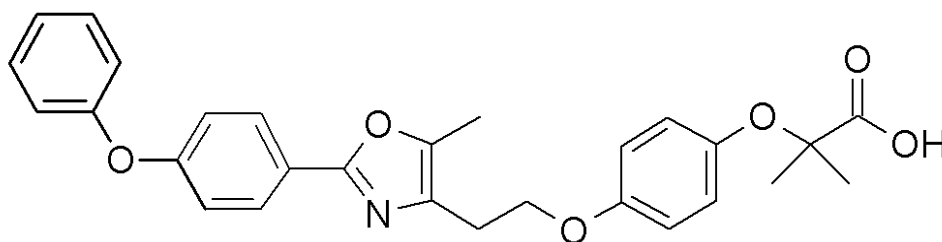
【 0209 】

実施例 16

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - プロピオン酸

10

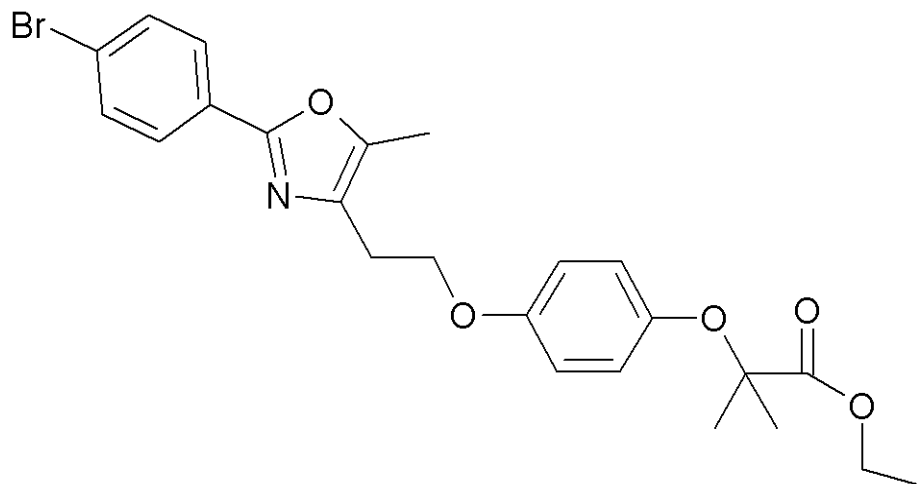
【 化 109 】



20

トルエン (6 mL) 中の、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

【 化 110 】

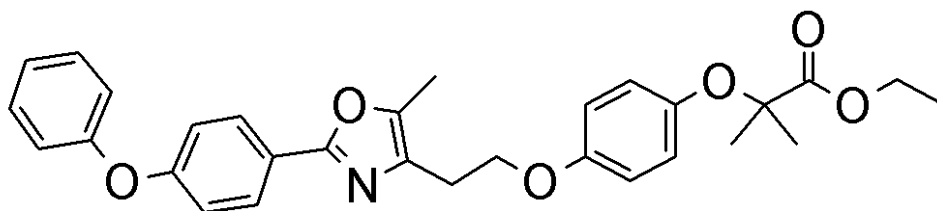


30

(0.30 g、0.614 mmol)、リン酸カリウム (0.26 g、1.22 mmol)、2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (0.014 g、0.0469 mmol) およびフェノール (0.069 g、0.733 mmol) の混合物を、反応容器に対する減圧を連続適用し、次いで窒素パージすることによって三回脱気した。酢酸パラジウム (II) (0.007 g、0.0312 mmol) を反応物に加え、混合物を窒素下で3時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、 Et_2O で希釈し、水、次いで1 N NaOH (10 mL) で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で溶媒を除去し、粗製の2 - メチル - 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル 0.316 g を得た。

40

【 化 111 】



MS (ES⁺) 計算値 (C₃₀H₃₁NO₆ として) : 実測値 m/e 502.3 (M + 1, 100%)。

【0210】

粗製の2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル(0.316g、0.614mmol)を無水のEtOH(20mL)中の5N NaOH(0.61mL、3.05mmol)と混合し、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、ハイフロ(hyflo)を通してろ過し、減圧下で液から溶媒を除去した。残留物を1N HCl(3.2mL)で酸性化した後、EtOAcおよび水で抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、減圧下で溶媒を除去し、粗製の2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸0.282gを得た。この物質の約1/3をLCMSによって精製し、分析上純粋な2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロ

10

20

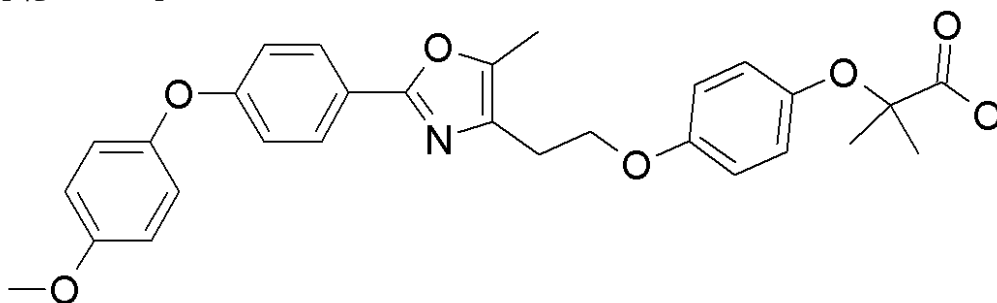
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.90 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 3H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 6.79 - 6.77 (m, 3H), 4.16 (t, 2H, J = 6.84 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.84 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₈H₂₈NO₆ として) 474.1917, 実測値 474.1929。

【0211】

4-メトキシフェノール、4-ヒドロキシベンゾトリフルオライド、o-クレゾール、クアイアコール(quaiaacol)、3-tert-ブチルフェノール、および3-メトキシフェノールをそれぞれ用い、同一の手法により以下の化合物を製造した：

実施例16A： 2-[4-(2-{2-[4-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸

【化112】



40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.92 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.00 - 6.96 (m, 4H), 6.91 - 6.85 (m, 4H), 6.77 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, 2H, J = 5.8

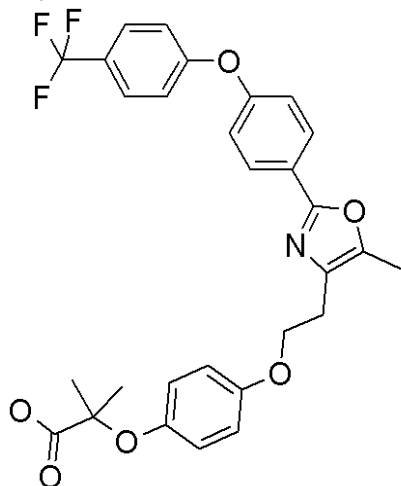
50

7 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₃₀NO₇ として) 504.2022, 実測値 504.2046.

【0212】

実施例 16B: 2-メチル-2-[4-(2-{5-メチル-2-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェニル]-オキサゾール-4-イル}-エトキシ)-フェノキシ]-プロピオン酸

【化113】



10

20

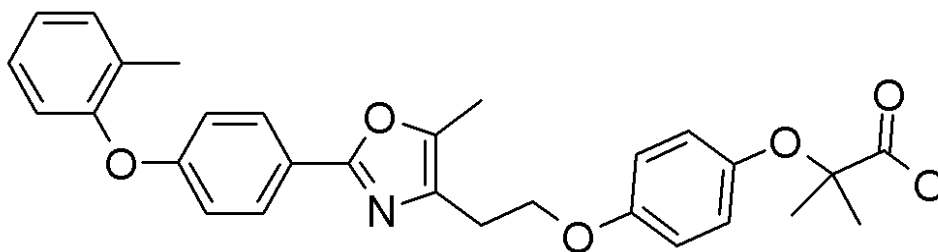
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.98 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.11 - 7.08 (m, 4H), 6.87 - 6.86 (m, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₂₇NO₆F₃ として) 542.1790, 実測値 542.1806.

【0213】

実施例 16C: 2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(4-*o*-トリルオキシ-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸

30

【化114】



40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.21 - 7.04 (m, 3H), 6.90 - 6.80 (m, 5H), 6.72 - 6.70 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₃₀NO₆ として) 488.2073, 実測値 488.2072.

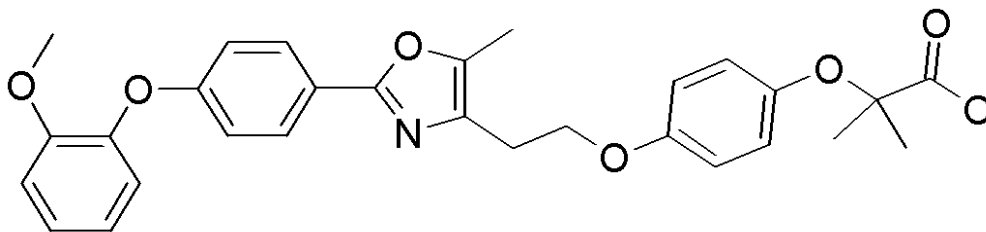
【0214】

実施例 16D: 2-[4-(2-{2-[4-(2-メトキシ-フェノキシ)-フェニル]-

50

ル] - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 1 1 5】



10

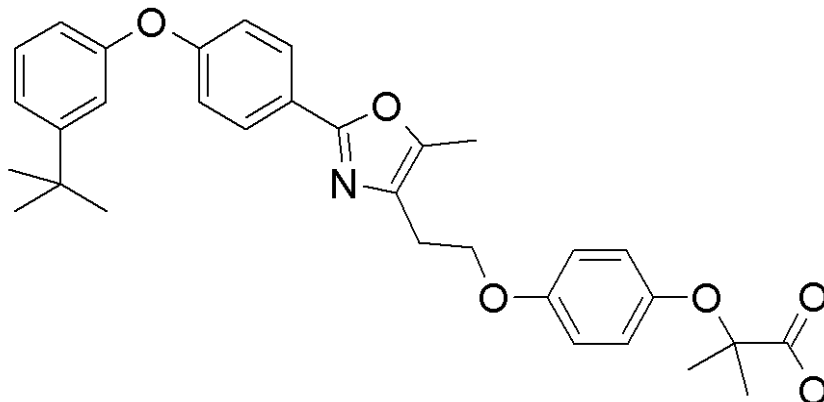
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.94 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 6.85 (m, 5H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ として) 504.2022, 実測値 504.2021。

【0 2 1 5】

実施例 16 E: 2 - [4 - (2 - { 2 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - フェニル] - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

20

【化 1 1 6】



30

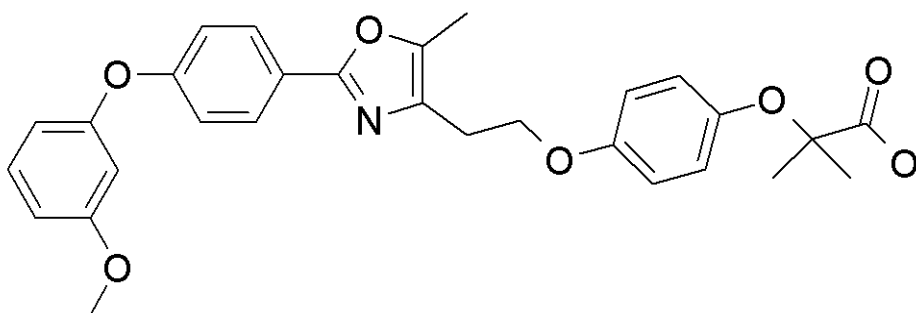
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.97 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 6.78 - 6.75 (m, 2H), 4.18 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ として) 530.2543, 実測値 530.2538

40

【0 2 1 6】

実施例 16 F: 2 - [4 - (2 - { 2 - [4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - フェニル] - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 1 1 7】



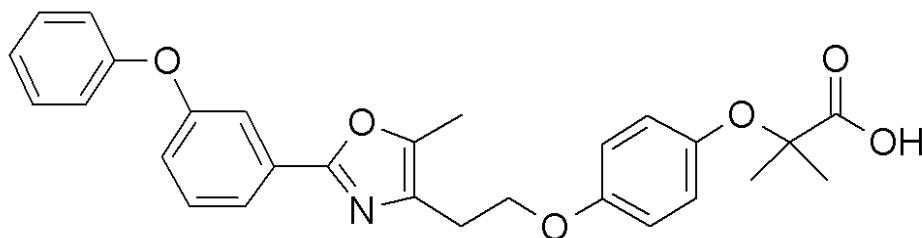
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.79 - 6.77 (m, 3H), 6.76 - 6.62 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.45 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ として) 504.2022, 実測値 504.2009。

【0217】

実施例 17

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - プロピオン酸

【化 1 1 8】

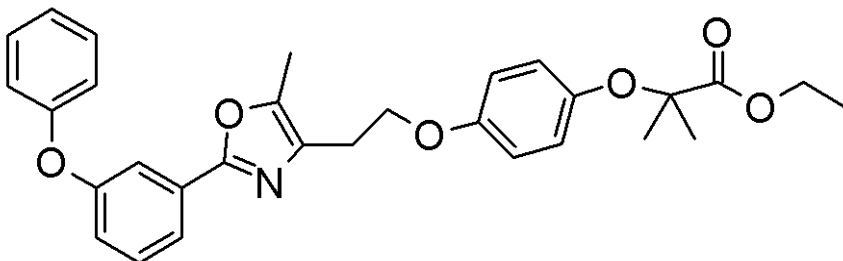


30

工程 A

2 - メチル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メチル - 2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル

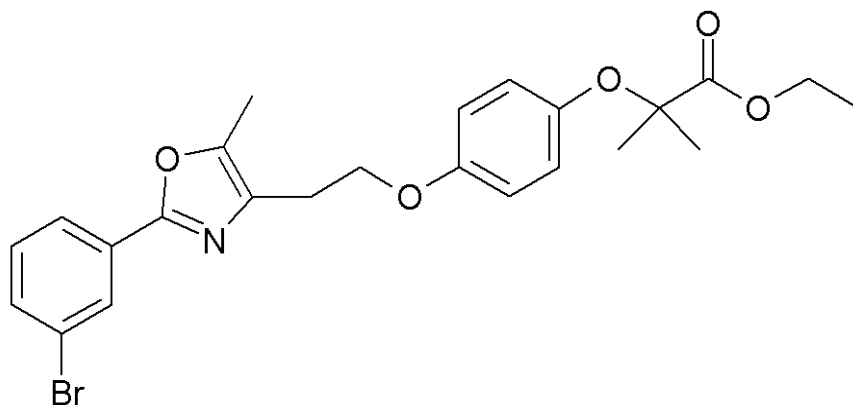
【化 1 1 9】



40

2 - (4 - { 2 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル] エトキシ } フェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

【化 1 2 0】



10

(303 mg、0.620 mmol)、フェノール(116.7 mg、1.24 mmol)、リン酸カリウム(276.4 mg、1.302 mmol)、酢酸カリウム(13.9 mg、0.062 mmol)、および2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル(27.8 mg、0.093 mmol)の溶液を N_2 下で混合し、これにトルエン(6.2 mL)を加えた。混合物を4時間加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を Et_2O (20 mL)および H_2O (10 mL)に分配した。層を分離し、有機相を1M NaOH(10 mL)で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して茶色残留物を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(SiO_2 20 g、1:4 EtOAc:ヘキサン)によって精製し、油状物として104.9 mg(34%)を得た。

20

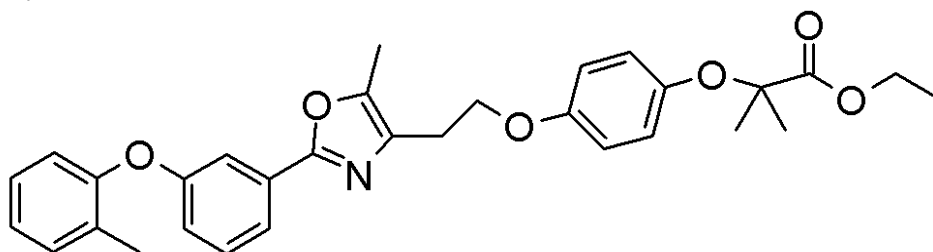
$R_f = 0.45$ (1:4 EtOAc:ヘキサン中); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 4H), 4.23 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.28 - 1.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); MS (EI) 540.0 ($M+K$)⁺, 502.0 ($M+H$)⁺。

30

【0218】

2-メチルフェノールを用い、同一の手法により以下の化合物を製造した:

2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(3-o-トリルオキシ-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル
【化121】



40

$R_f = 0.45$ (1:4 EtOAc:ヘキサン中); MS (EI) 554.1 ($M+K$)⁺, 516.1 ($M+H$)⁺。

【0219】

工程B

2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(3-フェノキシ-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸

2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(3-フェノキシ-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)プロピオン酸エチルエステル(104

50

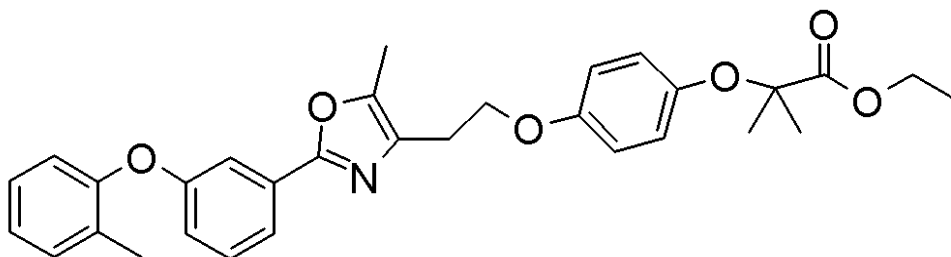
． 9 m g、 0 . 2 0 9 m m o l) を 実 施 例 2、 工 程 D の 手 法 に し た が っ て 加 水 分 解 し、 粗 製 の 生 成 物 を 得、 こ れ を L C / M S に よ っ て 精 製 し、 生 成 物 (3 . 8 m g、 3 . 8 %) を 凍 結 乾 燥 固 形 物 と し て 得 た。

R f = 0 . 1 0 (6 : 4 E t O A c : ヘ キ サ ン 中) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 8 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 2 9 (m , 3 H) , 7 . 1 3 - 6 . 9 7 (m , 3 H) , 6 . 8 6 - 6 . 7 4 (m , 4 H) , 4 . 1 3 (t , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 2 . 9 4 (s , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 4 6 (s , 6 H) ; M S (E I) 4 7 4 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 2 2 0 】

10

2 - メ チ ル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メ チ ル - 2 - (3 - o - ト リ ル オ キ シ - フ ェ ニ ル) - オ キ サ ゾ ール - 4 - イ ル] - エ ト キ シ } - フ ェ ノ キ シ) - プ ロ ピ オン 酸 エ チ ル エ ス テ ル
【 化 1 2 2 】

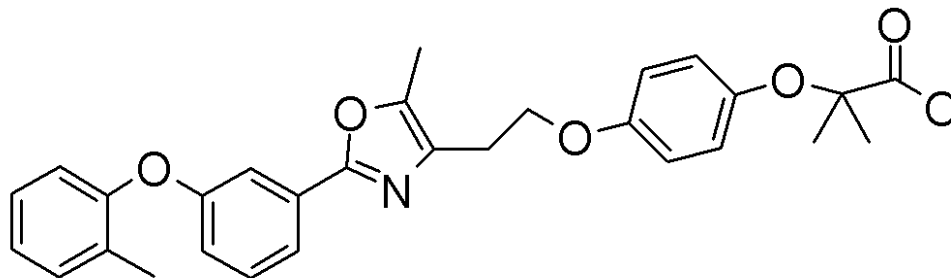


20

を 用 い、 同 一 の 手 法 に よ り 以 下 の 化 合 物 を 製 造 し た :

実 施 例 1 7 A : 2 - メ チ ル - 2 - (4 - { 2 - [5 - メ チ ル - 2 - (3 - o - ト リ ル オ キ シ - フ ェ ニ ル) - オ キ サ ゾ ール - 4 - イ ル] - エ ト キ シ } - フ ェ ノ キ シ) - プ ロ ピ オン 酸

【 化 1 2 3 】



30

R f = 0 . 1 1 (6 : 4 E t O A c : ヘ キ サ ン 中) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 6 3 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 2 (m , 1 H) 7 . 0 7 - 7 . 0 3 (m , 1 H) 6 . 9 4 - 6 . 8 2 (m , 4 H) , 6 . 7 5 - 6 . 7 2 (m , 2 H) 4 . 1 1 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 6 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 1 . 4 7 (s , 6 H) ; M S (E I) 4 8 8 . 1 (M + H) ⁺。

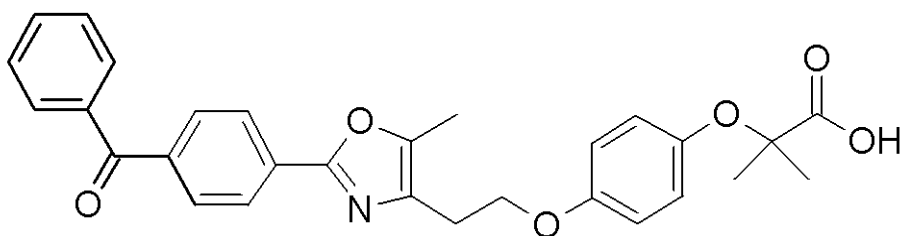
40

【 0 2 2 1 】

実 施 例 1 8

2 - [4 - (2 - { 2 - [4 - (4 - ベ ン ゾ イ ル - フ ェ ノ キ シ) - フ ェ ニ ル] - 5 - メ チ ル - オ キ サ ゾ ール - 4 - イ ル } - エ ト キ シ) - フ ェ ノ キ シ] - 2 - メ チ ル - プ ロ ピ オン 酸

【 化 1 2 4 】



アニソール（４ｍＬ）中の、２－（４－〔２－〔２－（４－プロモ－フェニル）－５－メ
チル－オキサゾール－４－イル〕－エトキシ〕－フェノキシ）－２－メチル－プロピオン
酸エチルエステル（０．２０ｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．０５５
ｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）、粉末化 K_2CO_3 （０．１６９ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ヨ
ウ化カリウム（０．２０ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ
）フェロセン（０．０２３ｇ、０．０４１４ｍｍｏｌ）および塩化パラジウム（Ⅱ）の
混合物

次いでこの反応混合物に通して一酸化炭素をバブルし、混合物を飽和させた。次いで反応
物を、一酸化炭素バルーン下の油浴中で２時間、８０℃で加熱した。反応物を冷却し、 Et_2O
で希釈し、水およびブラインで抽出した。有機層を乾燥（ $MgSO_4$ ）し、減圧下
で溶媒を除去し、油状物を得、これをシリカゲル床に通し、ほとんどのアニソールを除去
した（９８：２比 CH_2Cl_2 ： $MeOH$ ）。得られた油状物を $EtOH$ （８ｍＬ）に
溶解し、還流温度で１時間、５Ｎ $NaOH$ （０．１ｍＬ）で処理した。反応混合物を冷
却し、１Ｎ HCl （１ｍＬ）で酸性化し、反応混合物を $EtOAc$ および水で抽出し、
粗製の２－〔４－（２－〔２－〔４－（４－ベンゾイル－フェノキシ）－フェニル〕－５
－メチル－オキサゾール－４－イル〕－エトキシ〕－フェノキシ〕－２－メチル－プロピ
オン酸０．０６１ｇを得、これを $LCMS$ によって精製し、２－〔４－（２－〔２－〔４
－（４－ベンゾイル－フェノキシ）－フェニル〕－５－メチル－オキサゾール－４－イル
〕－エトキシ〕－フェノキシ〕－２－メチル－プロピオン酸０．０１７ｇを得た。

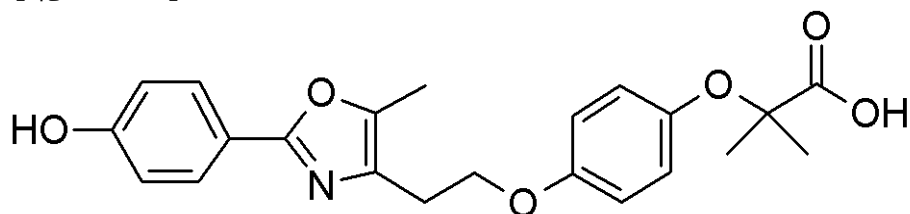
1H NMR（５００ MHz， $CDCl_3$ ） ８．１０（d，２H， J ＝８．
２１ Hz），７．９０（d，２H， J ＝８．２１ Hz），７．８０（d，２
H， J ＝８．２１ Hz），７．６３－７．６０（m，１H），７．５３－７．４
９（m，２H），６．９０（d，２H， J ＝９．０ Hz），６．８０（d，
２H， J ＝８．６０），４．２１（t，２H， J ＝５．８７ Hz），３．０
７（t，２H， J ＝５．８７ Hz），２．４５（s，３H），１．５２（s
，６H）。HRMS（ ES^+ ） m/z 正確な質量計算値（ $C_{29}H_{28}NO_6$ と
して）４８６．１９１７，実測値４８６．１９０４。

【０２２２】

実施例１９

２－（４－〔２－〔２－（４－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４
－イル〕－エトキシ〕－フェノキシ）－２－メチル－プロピオン酸

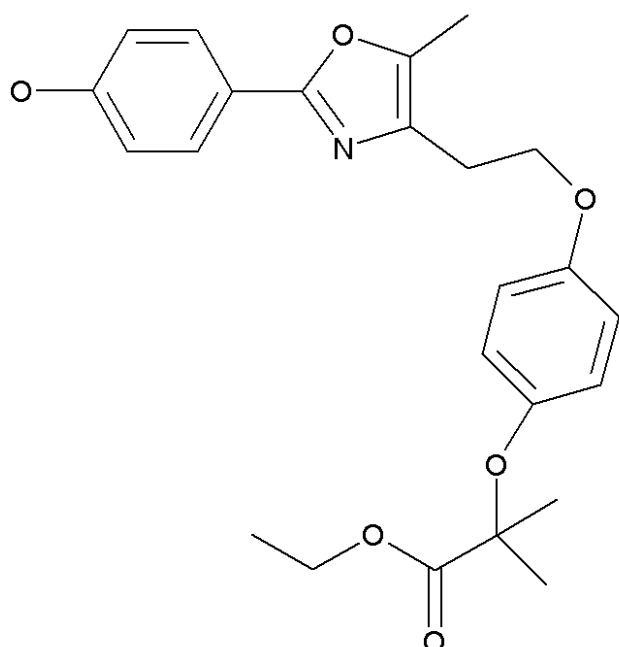
【化１２５】



工程Ａ

２－（４－〔２－〔２－（４－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４
－イル〕－エトキシ〕－フェノキシ）－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル

【化１２６】



10

テトラヒドロフラン (100 mL) およびメタノール (100 mL) 中の 2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (8 . 1 6 g 、 1 5 . 8 mmol) および 5 % パラジウム - 炭素 (1 . 6 3 g) の混合物を、窒素、次いで水素で続けてパージし、その後、水素バルーン下、室温で 18 時間攪拌した。ハイフロを通して反応混合物をろ過し、減圧下で溶媒を除去し、油状物を得、これを EtOAc に溶解し、乾燥 (MgSO₄) した。減圧下で溶媒を除去し、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 6 . 4 0 g (9 5 %) を得た。

20

¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8 . 2 5 (bs , 1 H) , 7 . 3 2 (d , 2 H , J = 8 . 7 9 Hz) , 6 . 7 5 - 6 . 6 7 (m , 4 H) , 6 . 6 5 (d , 2 H , J = 8 . 7 9 Hz) , 4 . 1 7 (q , 2 H , J = 6 . 8 4 Hz) , 4 . 0 9 (t , 2 H , J = 6 . 3 5 Hz) , 2 . 8 8 (t , 2 H , J = 6 . 3 5 Hz) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 1 . 4 5 (s , 6 H) , 1 . 2 1 (t , 3 H , J = 6 . 8 4 Hz) ; ¹³C (125 MHz , CDCl₃) 174 . 4 , 160 . 2 , 159 . 0 , 154 . 3 , 148 . 9 , 144 . 7 , 131 . 5 , 128 . 1 , 122 . 0 , 121 . 6 , 118 . 7 , 115 . 9 , 115 . 7 , 114 . 9 , 79 . 8 , 66 . 8 , 61 . 3 , 25 . 9 , 25 . 2 , 14 . 1 , 10 . 1 ; IR (KBr) 2985 , 2941 , 2809 , 2606 , 1742 , 1731 , 1507 , 1442 , 1277 , 1233 , 1213 , 1170 , 1137 cm⁻¹ ; UV (EtOH) m_{ax} 285 nm (21145) , 219 nm (15842) ; HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₄H₂₈NO₆ とし) 426 . 1917 , 実測値 426 . 1896 ; 元素分析 計算値 (C₂₄H₂₇NO₆ とし) : C , 67 . 75 ; H , 6 . 40 ; N , 3 . 29 。 実測値 C , 67 . 22 ; H 6 . 50 ; N , 2 . 79 。

30

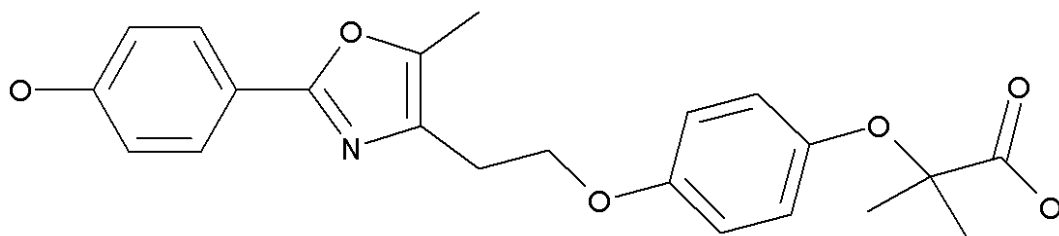
40

【 0 2 2 3 】

工程 B

2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸

【 化 1 2 7 】



テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2-(4-{2-[2-(4-ベンジルオキシ・フェニル)-5-メチル・オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル・プロピオン酸 (0.238 g、0.490 mmol) および 5% パラジウム・炭素 (0.10 g) の混合物を、窒素、次いで水素で続けてパージした後、水素バルーン下、室温で 18 時間攪拌した。ハイフロを通して反応混合物をろ過し、減圧下でろ液から溶媒を除去し、油状物を得、これを CH_2Cl_2 に溶解し、乾燥 (MgSO_4) した。減圧下で溶媒を除去し、粗製の油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (9/1 CH_2Cl_2 / MeOH) によって精製し、2-(4-{2-[2-(4-ヒドロキシ・フェニル)-5-メチル・オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル・プロピオン酸 0.072 g (37%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.08 (bs, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.84-6.72 (m, 6H), 4.08 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.83 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.28 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); $\text{MS (ES}^+)$ 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ として): 実測値 m/e 398 ($M + 1$, 100%)。

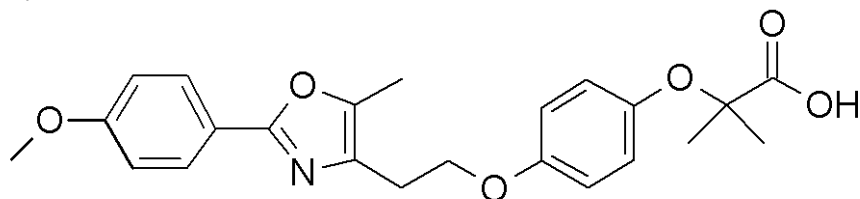
20

【0224】

実施例 20

2-(4-{2-[2-(4-メトキシ・フェニル)-5-メチル・オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル・プロピオン酸

【化128】

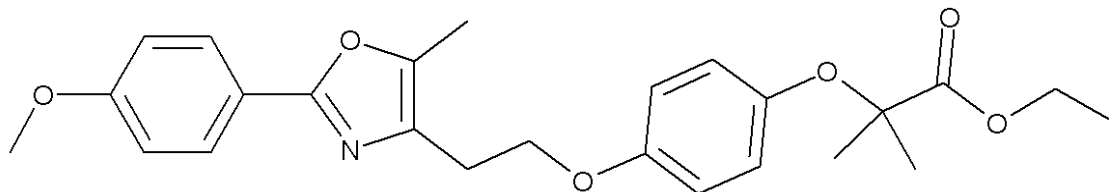


30

工程 A

2-(4-{2-[2-(4-メトキシ・フェニル)-5-メチル・オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル・プロピオン酸エチルエステル

【化129】



40

2-(4-{2-[2-(4-ヒドロキシ・フェニル)-5-メチル・オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル・プロピオン酸エチルエステル (0.15 g、0.352 mmol)、ヨウ化メチル (0.15 g、1.06 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (0.023 g、0.0713 mmol) の溶液を NaOH の 50 重量% 溶液 (0.1 mL) で処理した。この反応混合物を水および比較的多量の CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を乾燥 (MgSO_4) した。溶媒を減圧下で除去し、粗

50

製の油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（2 / 1 ヘキサン / EtOAc）で精製し、2 - （4 - { 2 - [2 - （4 - メトキシ - フェニル） - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ） - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 0.038 g（25%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） 7.87 - 7.85（m, 2）, 6.90 - 6.88（m, 2H）, 6.78 - 6.71（m, 4H）, 4.21 - 4.06（m, 4H）, 3.80（s, 3H）, 2.88（t, 2H, $J = 6.60\text{ Hz}$ ）, 2.29（s, 3H）, 1.47（s, 6H）, 1.23（t, 3H, $J = 7.33\text{ Hz}$ ）; MS（ ES^+ ）計算値（ $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ として）: 実測値 m/e 440（ $M + 1$, 100%）。

10

【0225】

工程 B

2 - （4 - { 2 - [2 - （4 - メトキシ - フェニル） - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ） - 2 - メチル - プロピオン酸

エタノール（5 mL）中の 2 - （4 - { 2 - [2 - （4 - メトキシ - フェニル） - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ） - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル（0.036 g、0.0819 mmol）の溶液を 5 N NaOH（0.1 mL）で処理し、反応物を 1 時間加熱還流した。この反応混合物を冷却し、減圧下で溶媒を除去した。得られた油状物を 1 N HCl で酸性化し、EtOAc および水で抽出した。有機層を乾燥（ MgSO_4 ）し、減圧下で溶媒を除去し、2 - （4 - { 2 - [2 - （4 - メトキシ - フェニル） - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ） - 2 - メチル - プロピオン酸 0.034 g（100%）を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） 7.93（d, 2H, $J = 8.60\text{ Hz}$ ）, 6.94（d, 2H, $J = 8.60\text{ Hz}$ ）, 6.90 - 6.87（m, 2H）, 6.79 - 6.77（m, 2H）, 4.17（t, 2H, $J = 6.45\text{ Hz}$ ）, 3.85（s, 3H）, 2.98（t, 2H, $J = 6.45\text{ Hz}$ ）, 2.36（s, 3H）, 1.52（s, 6H）; HRMS（ ES^+ ） m/z 正確な質量計算値（ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ として）412.1760, 実測値 412.1783。

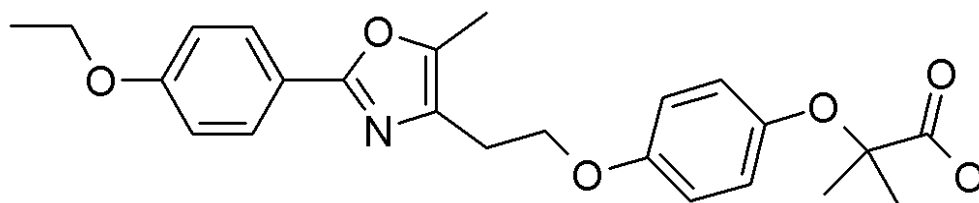
【0226】

30

それぞれエチルヨードライド、2 - ヨードプロパン、1 - ヨードプロパン、および 1 - ヨードヘキサンを用い、同一の手法にしたがって以下の化合物を製造した：

実施例 20A： 2 - （4 - { 2 - [2 - （4 - エトキシ - フェニル） - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ） - 2 - メチル - プロピオン酸

【化130】



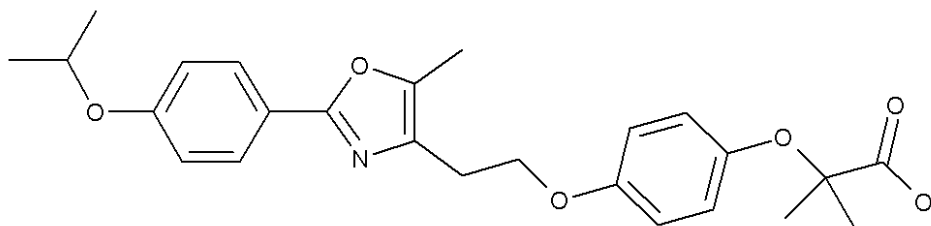
40

$^1\text{H NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） 7.90 - 7.88（m, 2H）, 6.936 - 6.88（m, 4H）, 6.80 - 6.77（m, 2H）, 4.16（t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$ ）, 4.07（q, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$ ）, 2.96（t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$ ）, 2.35（s, 3H）, 1.52（s, 6H）, 1.43（t, 3H, $J = 6.65\text{ Hz}$ ）; HRMS（ ES^+ ） m/z 正確な質量計算値（ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ として）426.1917, 実測値 426.1945。

【0227】

50

実施例 20B: 2-(4-{2-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸
【化 131】



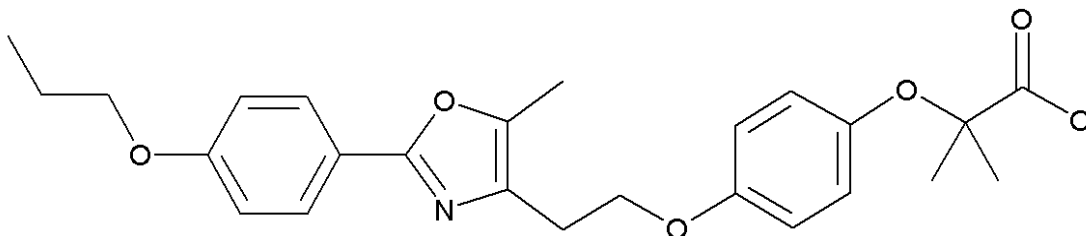
10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.82 - 7.80 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 4H), 6.71 - 6.69 (m, 2H), 4.53 (七重項, 1H, $J = 6.25\text{ Hz}$), 4.07 (t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$), 2.89 (t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.28 (d, 6H, $J = 6.25\text{ Hz}$); HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ として) 440.2073, 実測値 440.2104。

【0228】

実施例 20C: 2-メチル-2-(4-{2-[5-メチル-2-(4-プロポキシフェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸
【化 132】

20



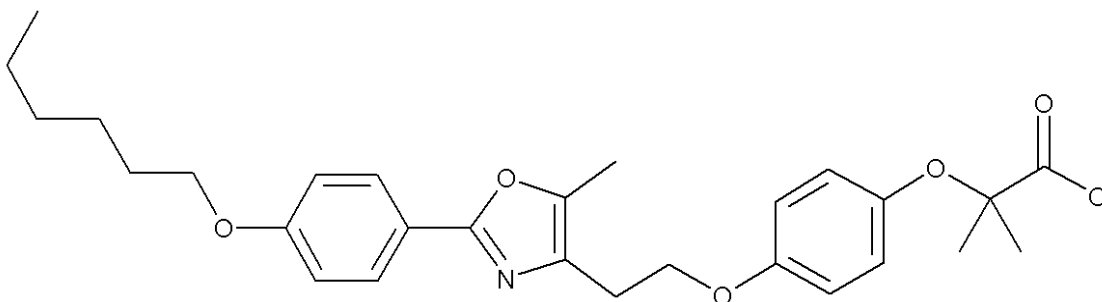
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.83 - 7.80 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 4H), 6.73 - 6.71 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$), 3.89 (t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$), 2.88 (t, 2H, $J = 6.65\text{ Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.43\text{ Hz}$); HRMS (ES^+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ として) 440.2073, 実測値 440.2047。

30

【0229】

実施例 20D: 2-(4-{2-[2-(4-ヘキシルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸
【化 133】

40



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 7.82 (d, 2H, $J = 8.21\text{ Hz}$), 6.86 - 6.81 (m, 4H), 6.71 (m, 2H, $J = 9$

50

. 00 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 4H), 0.88 - 0.71 (m, 3H); HRMS (ES⁺) m/z 正確な質量計算値 (C₂₈H₃₆NO₆ として) 482.2543, 実測値 482.2552。

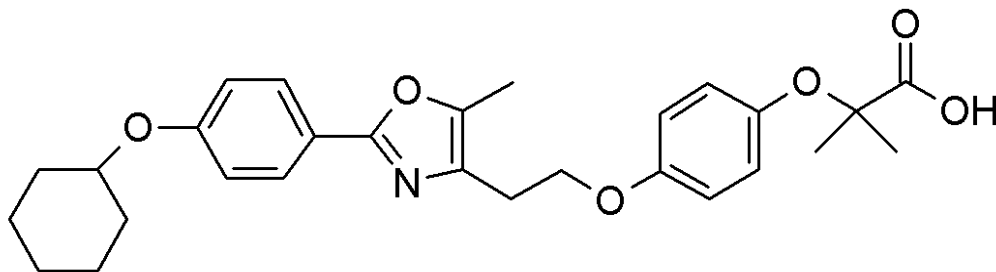
【0230】

実施例 21

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸

10

【化134】



工程 A

20

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

THF (18 mL) 中の、2 - (4 - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (0.60 g、1.41 mmol)、シクロヘキサノール (0.212 g、2.11 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.55 g、2.10 mmol) の 0 溶液に、THF (2 mL) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.43 g、2.12 mmol) を加えた。反応物を室温に於ため、N₂ 下で 18 時間攪拌した。この反応混合物に直接シリカゲルを加え、減圧下で溶媒を除去し、粗製の生成物をシリカゲルに吸収した。次いでこの粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (3 / 1 ヘキサン / EtOAc) によって精製し、2 - (4 - {2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 0.339 g (47%) を得た。

30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.94 - 7.85 (m, 2H), 6.92 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.82 - 6.75 (m, 4H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.42 - 1.25 (m, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.23 Hz); MS (ES⁺) 計算値 (C₃₀H₃₈NO₆ として): 実測値 m/e 508.3 (M + 1, 100%)。

40

【0231】

工程 B

2 - (4 - {2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸

エタノール (40 mL) 中の 2 - (4 - {2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] エトキシ} - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (0.339 g、0.667 mmol) の溶液を 5 N NaOH (0.8 mL) で処理し、反応物を 1 時間加熱還流した。この反応混合物を冷却し、

50

減圧下で溶媒を除去した。得られた油状物を 1 N H C l で酸性化し、E t O A c および水で抽出した。有機層を乾燥 (M g S O ₄) し、減圧下で溶媒を除去し、2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - シクロヘキシルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸 0 . 3 0 4 g (9 5 %) を得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 9 4 - 7 . 8 5 (m , 2 H) , 6 . 8 9 - 6 . 7 3 (m , 4 H) , 6 . 7 1 (d , 2 H , J = 9 . 2 8 H z) , 4 . 3 0 - 4 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 5 (m , 2 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 9 8 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 4 0 (m , 8 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 0 (m , 4 H) ; H R M S (E S ⁺) m / z 正確な質量計算値 (C ₂₈ H ₃₄ N O ₆ とし) 4 8 0 . 2 3 8 6 , 実測値 4 8 0 . 2 3 8 1。

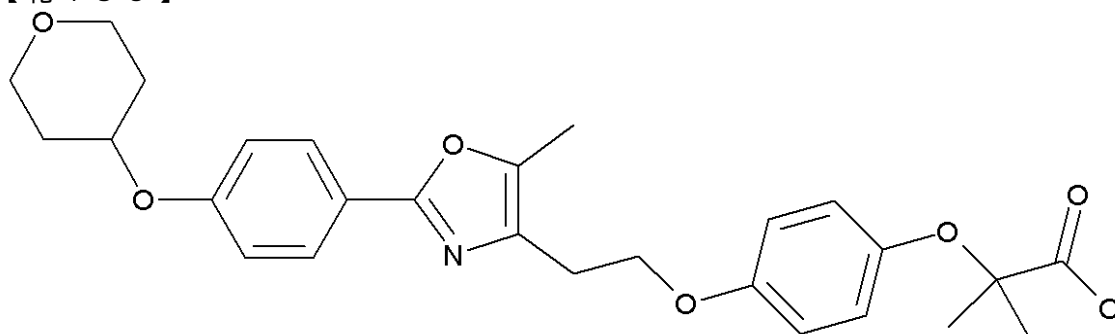
10

【 0 2 3 2 】

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールを用いて以下の化合物を製造した：

実施例 2 1 A : 2 - メチル - 2 - [4 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - プロピオン酸

【 化 1 3 5 】



20

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 8 8 - 7 . 8 3 (m , 2 H) , 6 . 8 9 (d , 2 H , J = 8 . 7 9 H z) , 6 . 8 4 - 6 . 8 0 (m , 2 H) , 6 . 7 9 - 6 . 7 2 (m , 2 H) , 4 . 5 1 - 4 . 4 6 (m , 1 H) , 4 . 1 2 (t , 2 H , J = 6 . 3 5 H z) , 3 . 9 4 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 5 6 - 3 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 9 2 (t , 2 H , J = 6 . 6 5 H z) , 2 . 2 9 (s , 3 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (s , 6 H) ; H R M S (E S ⁺) m / z 正確な質量計算値 (C ₂₇ H ₃₂ N O ₇ とし) 4 8 2 . 2 1 7 9 , 実測値 4 8 2 . 2 1 8 9。

30

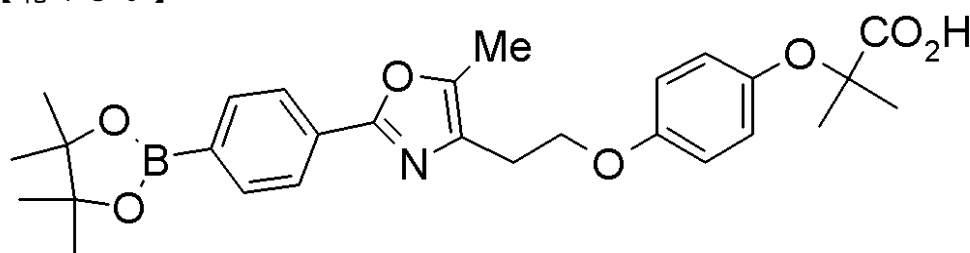
【 0 2 3 3 】

実施例 2 2

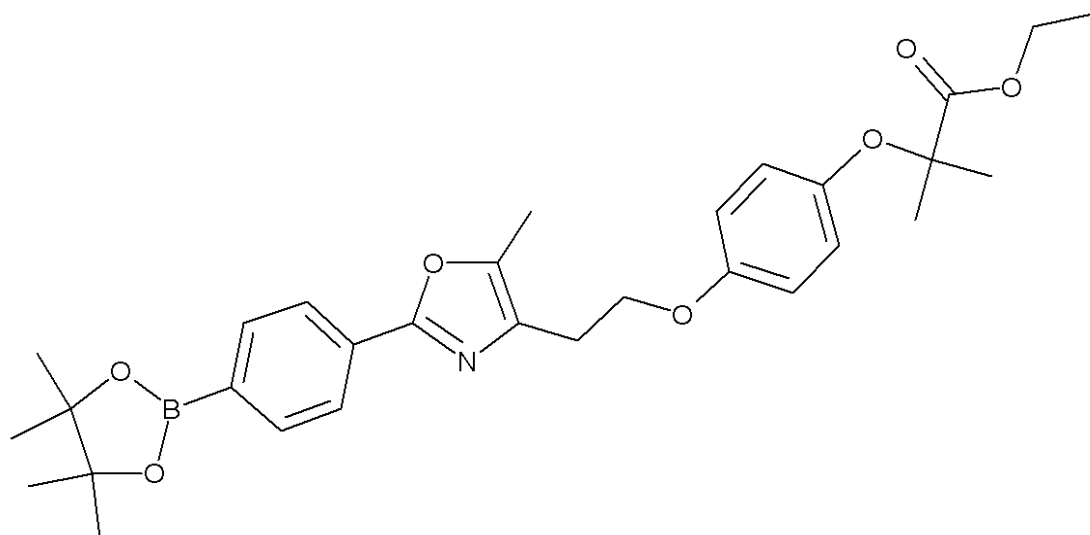
2 - メチル - 2 - [4 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - プロピオン酸

40

【 化 1 3 6 】



2 - メチル - 2 - [4 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - プロピオン酸エチルエステル
【化 1 3 7】



10

DMSO (31.2 mL) 中の 2 - (4 - { 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エトキシ } - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (3.00 g、6.155 mmol)、KOAc (1.81 g、18.466 mmol)、およびビス (ピナコラート) ジボロン (1.87 g、7.387 mmol) を入れたフラスコを N₂ でフラッシュし、パージした (3 回)。次いで、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとの複合体 (1 : 1) (905 mg、1.108 mmol) を加えた。80 2 時間で攪拌した後、反応物を HPLC によってチェックした。生成物を CH₂Cl₂ (60 mL) で抽出し、H₂O で洗浄した。水層を CH₂Cl₂ (60 mL) で抽出し戻した。有機層をまとめ、H₂O (50 mL) で洗浄し、NaCl で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。ヘキサン、10% EtOAc、20% EtOAc、次いで 40% EtOAc 30 を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、定量的収量の生成物を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (d, 2 H), 7.82 (d, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 6.73 (d, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 4.18 (t, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 1.31 (s, 12 H), 1.21 (t, 3 H); MS (EI) 536.3 (M + H)⁺。

【0234】

工程 B

2 - メチル - 2 - [4 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - プロピオン酸 40

2 - メチル - 2 - [4 - (2 - { 5 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - オキサゾール - 4 - イル } - エトキシ) - フェノキシ] - プロピオン酸エチルエステル (55 mg、0.103 mmol) のサンプルを、5 N NaOH 3 mL を含む EtOH 10 mL に溶解した。この混合物を 60 で 1 時間攪拌しておいた。混合物を室温に冷却した後、5 N HCl を滴加して、pH 2 に酸性化した。この酸性混合物を H₂O 10 mL で希釈した後、CH₂Cl₂ で抽出した (2 × 25 mL)。有機層をまとめ、NaCl で乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、所望の酸化合物 49 mg (94%) を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (d, 2 H), 7.95 50

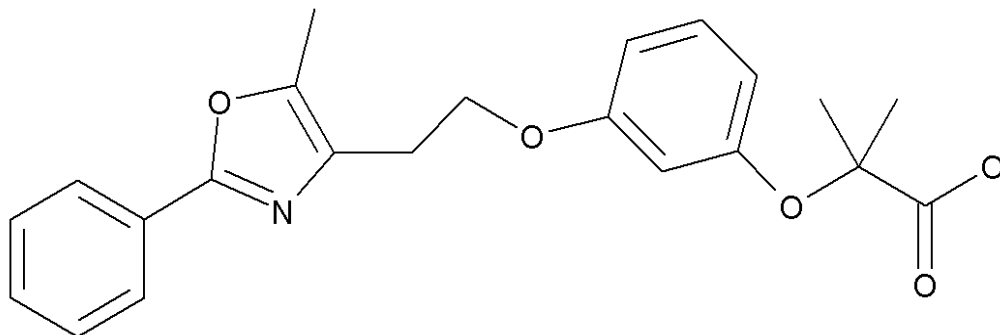
(d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 6.74 (d, 2 H), 4.35 (t, 2 H), 3.25 (t, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.32 (s, 12 H); MS (EI) 508.0 (M+H)⁺

【0235】

実施例 23

2 - メチル - 2 - { 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸

【化138】

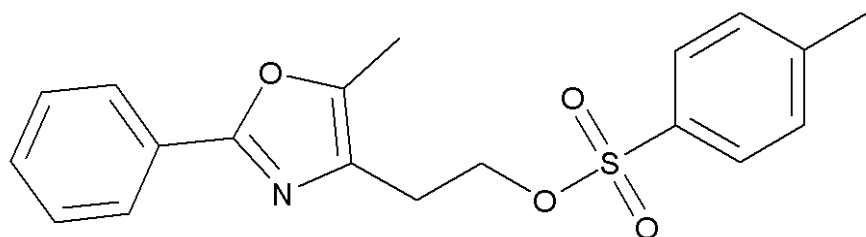


10

工程 A

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (2 - フェニル - 4 - イル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステル

【化139】



30

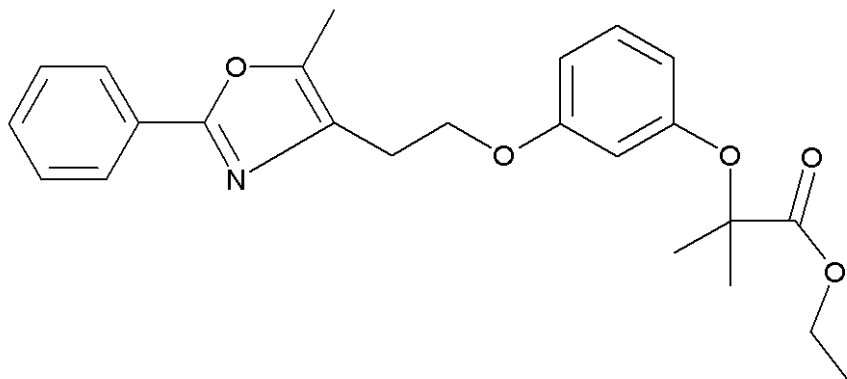
実施例 9、工程 E に記載の手法にしたがって、2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾールエタノールをトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (2 - フェニル - 4 - イル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステルに変換した (融点 132 ~ 134)。

【0236】

工程 B

2 - メチル - 2 - { 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル

【化140】



40

実施例 1 に記載の手法にしたがって、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (2 - フェニル -

50

4 - イル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (382 mg、1.07 mmol) および 2 - (3 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (Columbia University WO 9731530) (200 mg、0.89 mmol) をカップリングし、無色の油状物として生成物 (276 mg、76%) を得た:

$R_f = 0.59$ (20% EtOAc / ヘキサン中); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.94 (m, 2H) 7.40 - 7.38 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (d, 8.0 Hz), 4.22 - 4.15 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 9.4$ Hz, 3H); MS (EI) 410.1 ($M+H$)⁺.

【0237】

工程 C

2 - メチル - 2 - {3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸

実施例 2 の手法にしたがって、2 - メチル - 2 - {3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸エチルエステル (276 mg) を加水分解し、生成物 (4.30 g、99%) を白色固形物として得た:

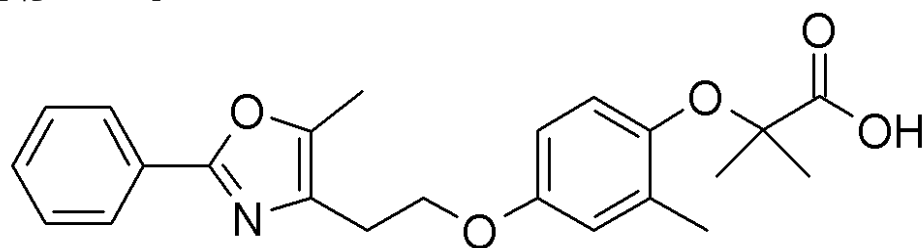
融点 140~141; $R_f = 0.11$ in 60% EtOAc / hexanes; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.95 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); MS (EI) 381.9 ($M+H$)⁺.

【0238】

実施例 2 4

2 - メチル - 2 - {2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸

【化 141】



工程 A

2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ホルミルフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

乾燥 DMF (25 mL) 中の、5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (Kappe, T.; Witoszynskyj, T. Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339 - 346) (2.28 g、10.0 mmol), エチルプロモイソブチレート (2.2 mL、15 mmol)、および炭酸セシウム (3.26 g、10.0 mmol) を 80 で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (30 mL) およびエーテル (75 mL) に分配した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (30 mL) で抽出し戻し、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層をまとめ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、茶色油状物を得た。粗製の生成物を、ヘキサン: 酢酸エチル (2.5:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精

製し、淡黄色固形物 (3.04 g、89%) を得た：

融点 65 ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.62 (s, 6H), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 4.6, 9.0$ Hz), 7.30 - 7.43 (m, 6H); MS (ES) m/e 343.1 [M+1]。

【0239】

工程 B

2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

エタノール (250 mL) 中の 2 - メチル - 2 - {2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸 (9.00 g、26.3 mmol) を 5% Pd/C (1.25 g) および水素 (60 psi、室温、一晚) で処理した。さらに 5% Pd/C (1.25 g) を加え、反応を 6 時間 40 で継続した。この混合物をろ過し、濃縮し、黄褐色油状物 (6.25 g) を得た。この油状物を 9 モル% の 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを含有していた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.26 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.24 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 5.68 (brs, 1H), 6.47 (dd, 1H, $J = 3.4, 8.8$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.60 (brs, 1H)。

【0240】

工程 C

2 - メチル - 2 - {2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸エチルエステル

2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (4.50 g、18.9 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (8.45 g、23.6 mmol)、および Cs_2CO_3 (7.68 g、23.6 mmol) の混合物を DMF (45 mL) 中 55 で 20 時間加熱した。さらなるトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (2.81 g、7.86 mmol) および Cs_2CO_3 (2.56 g、7.86 mmol) を加え、この混合物を DMF (45 mL) 中 55 で 6 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、EtOAc (200 mL) および H_2O (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (200 mL) でさらに抽出した。有機層をまとめ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (6:1 ~ 4:1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、油状物 (5.81 g、73%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.51 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 4.24 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.98 - 8.00 (m, 2H); MS (ES) m/e 424.2 [M+1]。

【0241】

工程 D

2 - メチル - 2 - {2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール -

4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸

THF (30 mL) および MeOH (60 mL) 中の 2 - メチル - 2 - { 2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} プロピオン酸エチルエステル (5.00 g、11.8 mmol) の溶液を 5 N 水性 NaOH (20 mL) で処理した。この溶液を 55 で 1 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を氷水 (20 mL) で処理し、5 N 水性 HCl (25 mL) で酸性化し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、白色固形物 (4.46 g、96%) を得た：

融点 117 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.53 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 6.58 (dd, 1H, J = 3.4, 8.8 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.97 - 8.00 (m, 2H); MS (FIA) m/e 394.2 [M - 1]。 10

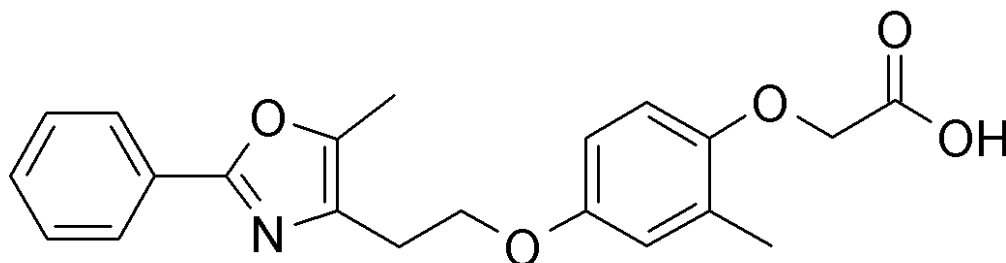
【0242】

実施例 25

{ 2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ} 酢酸

【化142】

20



工程 A

(4 - ベンジルオキシ - 2 - ホルミルフェノキシ) 酢酸エチルエステル

30

実施例 24、工程 A に記載の手法にしたがって、(4 - ベンジルオキシ - 2 - ホルミルフェノキシ) 酢酸エチルエステルをエチルプロモアセテートから製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.17 (dd, 2H, J = 3.2, 9.0 Hz), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 10.54 (s, 1H); MS (ES) m/e 315 (M + 1)。

【0243】

工程 B

(4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェノキシ) 酢酸エチルエステル

40

実施例 24、工程 B に記載の手法にしたがって、(4 - ベンジルオキシ - 2 - ホルミルフェノキシ) 酢酸エチルエステルを脱ベンジル化した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.24 (s, 3H), 4.25 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.56 (dd, 1H, J = 2.7, 8.5 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 2.9 Hz)。

【0244】

工程 C

{ 2 - メチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキ

50

シ]フェノキシ}酢酸エチルエステル

実施例 2 4、工程 C に記載のように、(4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)酢酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エチルエステルをカップリングした。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 4.23 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 4.55 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 7.94 - 7.97 (m, 2H); MS (ES) m/e 396.2 ($M + 1$).

10

【0245】

工程 D

{2-メチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}酢酸

実施例 2 4、工程 D に記載のように、{2-メチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}酢酸エチルエステルを加水分解した。融点 133 ;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.00 (t, 2H, $J = 6.2$), 4.16 (t, 2H, $J = 6.587$), 4.58 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H, $J = 2.9, 9.0$), 6.72 (d, 1H, $J = 8.8$), 6.72 (d, 1H, $J = 2.9$), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.98 - 8.03 (m, 2H); MS (FIA) m/e 368.2 ($M + 1$).

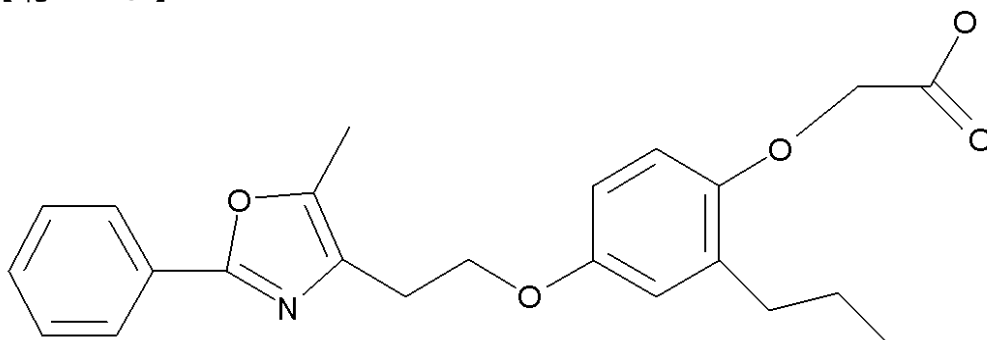
20

【0246】

実施例 2 6

{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-プロピルフェノキシ}酢酸

【化 1 4 3】



30

工程 A

4-ベンジルオキシ-2-プロピルフェノール

40

酢酸エチル (40 mL) 中の 2-アリル-4-ベンジルオキシフェノール (WO 9728137 A1 19970807, Adams, A.D. et al.) (5.00 g、20.8 mmol) を、室温で 18 時間、5% Pd/C (0.25 g) および水素 (1 気圧) で処理した。この混合物をろ過し、濃縮した。粗製の生成物を、40 L 順相カートリッジを用いる Biotage 中圧クロマトグラフィー系で精製し、ヘキサン中の 10% 酢酸エチルで溶出させ、黄褐色固形物 (2.8 g、56%) を得た。

$R_f = 0.33$ (25% EtOAc/ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.64 (q, $J =$

50

7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0247】

工程 B

(4-ベンジルオキシ-2-プロピルフェノキシ)酢酸エチルエステル

乾燥 DMF (7 mL) 中の 4-ベンジルオキシ-2-プロピルフェノール (0.50 g、1.94 mmol) の溶液を氷浴中で冷却し、NaH (0.15 g、3.8 mmol、60% 油状分散物) で処理した。氷浴を除去し、エチルプロモアセテート (0.43 mL、3.9 mmol) を加え、混合物を油浴に入れた (T = 85)。18 時間後、反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し (2 ×)、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、黄褐色固形物 (0.62 g、97%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 329 (M+1)。

【0248】

工程 C

(4-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)酢酸エチルエステル

THF (15 mL) 中の (4-ベンジルオキシ-2-プロピルフェノキシ)酢酸エチルエステルの溶液 (0.60 g、1.83 mmol) の溶液を、室温で 24 時間、5% Pd/C (75 mg) および水素 (60 psi) で処理した。混合物をろ過し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン中の 15% 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、黄褐色固形物 (0.25 g、57%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 239 (M+1)。

【0249】

工程 D

{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-プロピルフェノキシ}酢酸エチルエステル

(4-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)酢酸エチルエステル (0.23 g、0.965 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エチルエステル (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (0.41 g、1.16 mmol)、および炭酸セシウム (0.41 g、1.25 mmol) の混合物を DMF (45 mL) 中 55 で 18 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、EtOAc (60 mL) および H₂O (40 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン中の 15% 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、黄褐色固形物 (0.25 g、61%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97, (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.2

4 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 424 (M+1)。

【0250】

工程Bにおけるエチル プロモイソブチラートを用い、同一の手法により以下の化合物を製造した：

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } プロピオン酸エチルエステル：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 452 (M+1)。

【0251】

工程E

{ 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } 酢酸

MeOH (10 mL) 中の 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } プロピオン酸エチルエステル (0.21 g、0.5 mmol) の溶液を 2.5 N 水性 NaOH (1.2 mL) で処理した。この溶液を 55 で 1.5 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (30 mL) および水 (30 mL) で希釈し、pH = 1 に酸性化し、5 N 水性 HCl で pH = 1 に酸性化した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、白色固形物 (0.17 g、86%) を得た。

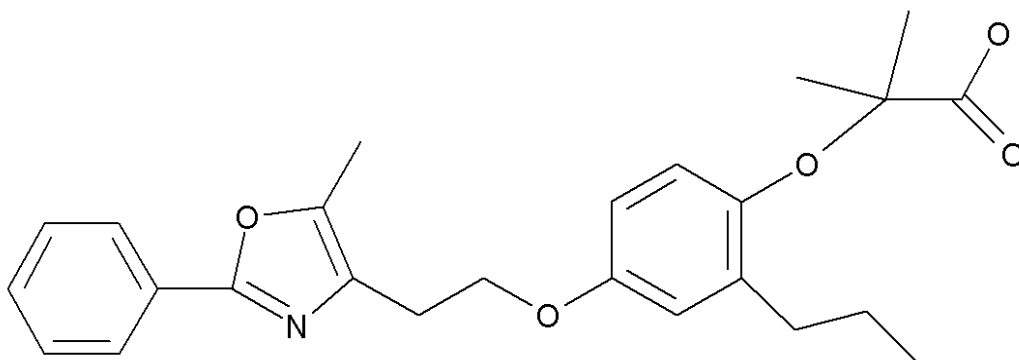
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.61 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ES) m/e 396 (M+1)。

【0252】

また以下の化合物を対応エステル化合物から製造した：

実施例 26A： 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } プロピオン酸

【化144】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 8.3$, 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.59 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 424 ($M+1$).

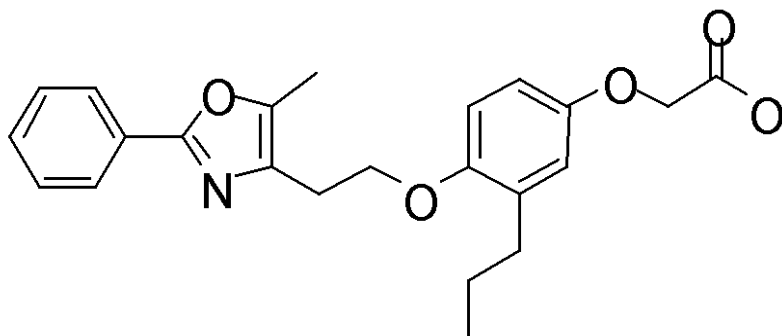
【0253】

実施例 27

20

{ 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノキシ } 酢酸

【化145】



30

工程 A

4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - プロピルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール

THF (17 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - 2 - プロピルフェニル (1.00 g、4.13 mmol)、2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エタノール (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (0.84 g、4.13 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (1.41 g、5.37 mmol) の溶液を、室温で、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (0.96 mL, 5.0 mmol) で滴下処理した。18 時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、ブライン (40 mL) で希釈し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン中の 10 ~ 15 % 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、生成物を得た (1.2 g、68%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 8H), 6.78 - 6.69 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (q, $J = 7$ Hz, 2H)

50

, 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 428 (M + 1)。

【0254】

工程 B

4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノール

THF (50 mL) 中の 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - プロピルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾールの溶液を、室温で 18 時間、5 % Pd / C (0.15 g) および水素 (60 psi) で処理した。粗製の生成物を、ヘキサン中の 15 % 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、黄褐色固形物 (0.74 g、78 %) として得た： 10

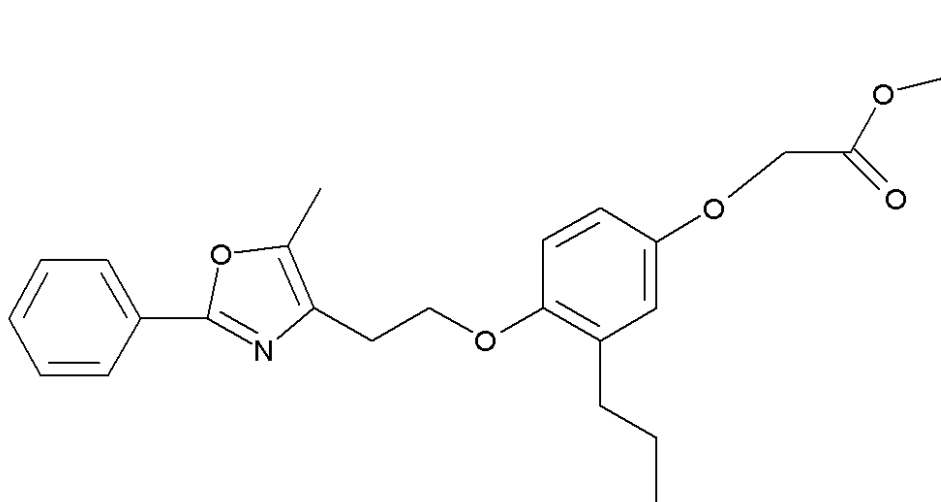
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 (dd, J = 7.8 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.65 - 6.47 (m, 3H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0255】

工程 C

{ 4 - [2 - (メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノキシ } 酢酸エチルエステル 20

【化 146】



30

乾燥 DMF (4 mL) 中の 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノール (0.37 g、1.10 mmol) の溶液を氷浴中で冷却し、NaH (0.13 g、3.3 mmol、60 % 油状分散物) で処理した。10 分後、エチルブロモアセレート (0.37 mL、3.3 mmol) を加えた。氷浴を取り除き、混合物を油浴中に入れた (T = 85 °C)。18 時間後、反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (70 mL) および水 (40 mL) に分配した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製の生成物を、ジクロロメタン中の 5 % 酢酸エチルを用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、白色固形物 (0.34 g、73 %) を得た。 40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 6.61 - 6.63 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.51 (q, J 50

= 7.6 Hz, 2H), 1.31 - 1.29 (m, 5H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 424 (M+1)。

【0256】

工程D

{ 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 - プロピルフェノキシ } 酢酸

MeOH (5 mL) 中の { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノキシ } 酢酸エチルエステル (0.10 g、0.24 mmol) の溶液を 2.5 N 水性 NaOH (0.52 mL) で処理した。この溶液を 55 で 2 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (40 mL) および水 (40 mL) で希釈し、5 N 水性 HCl で pH = 1 に酸性化した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、白色固形物 (0.080 g、86%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 396 (M+1)。

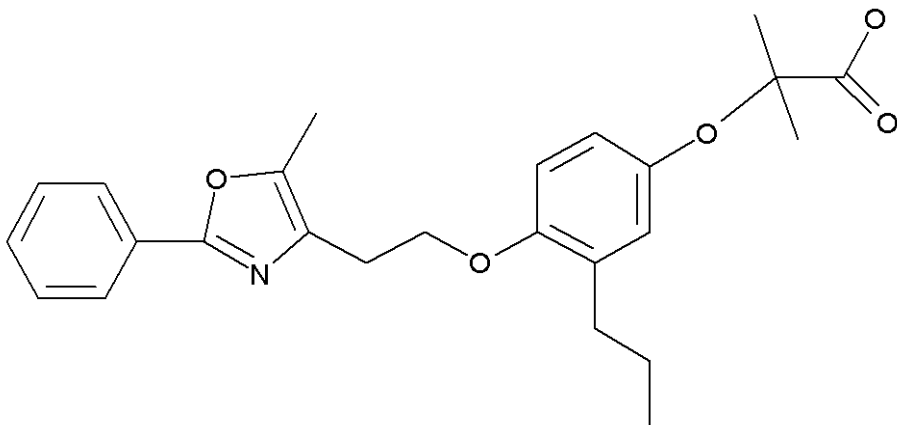
20

【0257】

工程Cにてエチルプロモイソブチラートを用い、同一の手法により以下の化合物を製造した：

実施例 27A： 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - プロピルフェノキシ } プロピオン酸

【化147】



30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 6.75 - 6.72 (m, 3H), 4.18 (t, J + 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.53 - 1.48 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H); R_f = 0.59 (20% MeOH / CH₂Cl₂)。

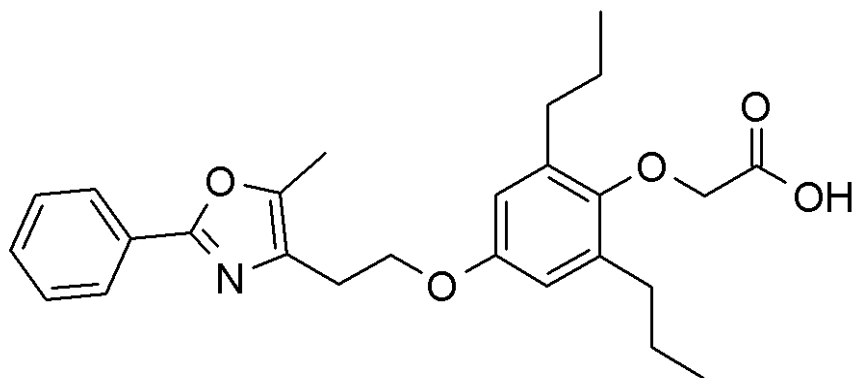
40

【0258】

実施例 28

{ 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 , 6 - ジプロピル - フェノキシ } 酢酸

【化148】



10

工程 A

2 - アリル - 1 - アリルオキシ - 4 - ベンジルオキシ - ベンゼン

2 - アリル - 4 - ベンジルオキシフェノール (ER 2 - Y Y R - 17) (35.56 g、148 mmol)、アリルブロミド (21.5 g、178 mmol)、炭酸セシウム (58 g、178 mmol) およびメチルエチルケトン (400 mL) の混合物を、1 L 丸底フラスコ中で攪拌しながら還流した。23 時間後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水 (500 mL) および EtOAc (400 mL) に分配した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、黄褐色油状物 39.37 (95%) ER 0 - L K W - 190 A を得た：
¹H NMR (CDCl₃) 3.45 (dd, 2H), 4.54 (dd, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.18 (m, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.94 - 6.18 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 5H), MS (ES) m/e 281 [M + 1]。

20

【0259】

工程 B

2, 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノール

2 - アリル - 1 - アリルオキシ - 4 - ベンジルオキシ - ベンゼン (5.45 g、19.44 mmol) および N, N - ジメチルアニリン (DMA) (5 mL) を還流温度で 5 時間加熱した。生成物を EtOAc (100 mL) で抽出し、1 N H₂SO₄ (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、暗茶色油状物 5.45 g を得た。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 300 g / 6% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、黄色油状物 3.10 (57%) を得た：
¹H NMR (CDCl₃) 3.44 (dd, 4H), 4.83 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.19 (dd, 4H), 5.97 - 6.14 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.33 - 7.52 (m, 5H), MS (ES) m/e 281 [M + 1]。

30

【0260】

工程 C

(2, 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル

2, 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノール (1.507 g、5.37 mmol)、エチルプロモアセテート (0.89 mL、8.0 mmol)、および炭酸セシウム (1.75 g、5.37 mmol) を、乾燥 DMF (15 mL) 中 85 ° で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (25 mL) および酢酸エチル (75 mL) に分配した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、油状物を得た (2.08 g、105%) :

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.41 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 4.28 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.34 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.02 - 5.09 (m, 4H), 5.94 (ddt, 2H, J = 5.1, 10.3,

50

16.6 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.29 - 7.42 (m, 5H)。

【0261】

以下の化合物を同一の手法により製造した：

2 - (2, 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (s, 6H), 3.29 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.92 (s, 2H), 5.02 - 5.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.80 - 5.90 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 5H)。

10

【0262】

工程 D

(4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジプロピル - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル

エタノール (35 mL) 中の、(2, 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (2.07 g、5.65 mmol) を 5% Pd/C (0.25 g) および水素 (60 psi、室温、6時間) で処理した。混合物をろ過し、濃縮し、粘性の無色油状物 (1.21 g、76%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.95 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.61 (六重項, 4H, $J = 7.3$ Hz), 2.53 - 2.57 (m, 4H), 4.29 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (s, 2H), 4.46 (brs, 1H), 6.49 (s, 2H)。

20

【0263】

以下の化合物を同一の手法により製造した：

2 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジプロピル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル：623 mg (80%)。

【0264】

工程 E

{4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2, 6 - ジプロピル - フェノキシ} - 酢酸エチルエステル

30

(4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジプロピル - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (240 mg、0.89 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (400 mg、1.12 mmol)、および Cs_2CO_3 (360 mg、1.10 mmol) の混合物を DMF (5 mL) 中 55 で 20 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) および H_2O (10 mL) に分配した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (8：1 ~ 6：1) を用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、油状物 (244 mg、59%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.94 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.60 (六重項, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.39 (s, 3H), 2.53 - 2.56 (m, 4H), 3.05 (brt, 2H), 4.20 (brt, 2H), 4.28 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.30 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 3H), 8.02 - 8.09 (m, 2H)。

40

【0265】

以下の化合物を同一の手法によって製造した：

2 - メチル - 2 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2, 6 - ジプロピル - フェノキシ} - プロピオン酸エチルエステル：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 0.91 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz),

50

3 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.41 (s, 6H), 1.59 (六重項, 4H, J = 7.3 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.42 - 2.47 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 6.52 (s, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 3H), 7.96 (dd, 2H, J = 1.5, 7.8 Hz)。

【0266】

工程 F

{ 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 , 6 - ジプロピル - フェノキシ } - 酢酸

10

THF (3 mL) および MeOH (6 mL) 中の { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 , 6 - ジプロピル - フェノキシ } - 酢酸エチルエステル (244 mg、0.524 mmol) の溶液を 2.5 N 水性 NaOH (2 mL) で処理した。この溶液を 55 で 2.5 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を氷水 (1 mL) で処理し、5 N 水性 HCl (2 mL) で酸性化した。CH₂Cl₂ (3 mL) との混合物を ChemElute カートリッジ (5 g) に移し、CH₂Cl₂ (40 mL) で溶出した。溶出液を濃縮し、白色泡沫 (228 mg、100%) を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.94 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.60 (六重項, 4H, J = 7.6 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.50 - 2.54 (m, 4H), 2.98 (brt, 2H), 4.19 (brt, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.42 - 7.43 (m, 3H), 7.98 - 7.99 (m, 2H); MS (ES) m/e 438.2 [M+1]。

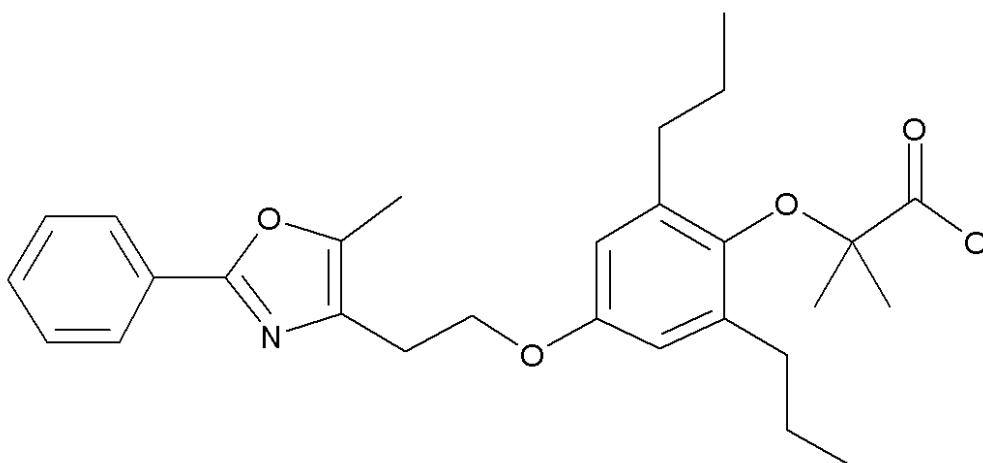
20

【0267】

以下の化合物を同一の手法によって加水分解した：

実施例 28A： 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 , 6 - ジプロピル - フェノキシ } - プロピオン酸

【化149】



30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.28 (s, 6H), 1.51 (六重項, 4H, J = 7.3 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.41 - 2.46 (m, 4H), 2.88 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 6.54 (s, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.94 - 7.96 (m, 2H); MS (FIA) m/e 466.4 [M+1]。

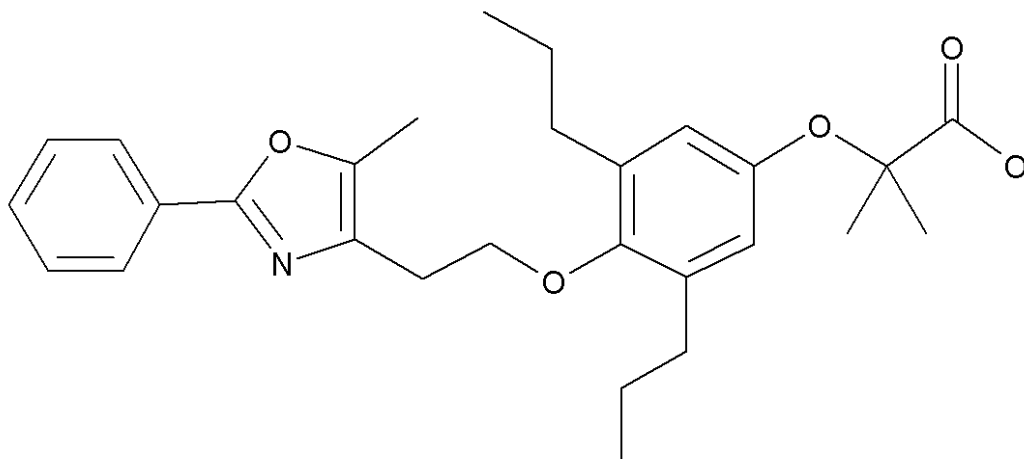
【0268】

実施例 29

50

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジプロピル - フェノキシ } - プロピオン酸

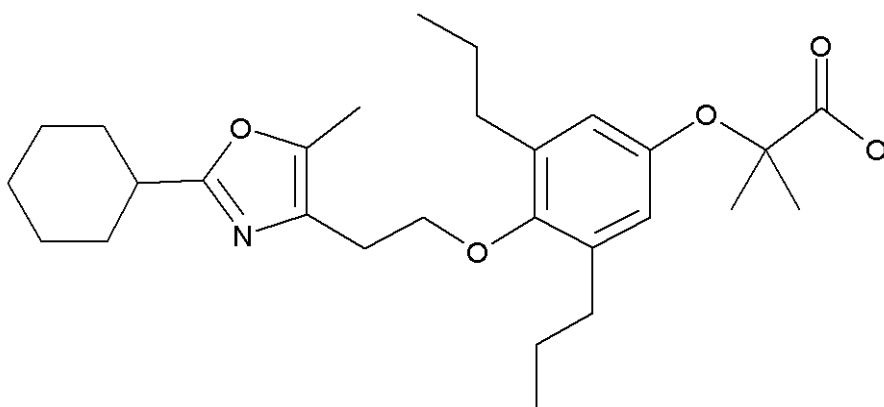
【化 1 5 0】



10

および 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジプロピル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 1 5 1】



20

30

【 0 2 6 9 】

工程 A

4 - [2 - (2 , 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール

2 , 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェノール (5 2 0 m g 、 1 . 8 5 m m o l) 、 トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (J a p a n T o b a c c o I n c W O 9 5 1 8 1 2 5) 混合物を、DMF (5 m L) 中 5 5 で 2 0 時間加熱した。さらにトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (3 0 0 m g 、 0 . 8 3 9 m m o l) および Cs_2CO_3 (2 0 0 m g 、 0 . 6 1 4 m m o l) を加え、混合物を 1 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (4 0 m L) および H_2O (1 0 m L) に分配した。有機層をブライン (1 5 m L) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (8 : 1) を用いる放射状クロマトグラフィーによって精製し、無色の油状物 (7 2 2 m g 、 8 3 %) を得た：

40

1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) 2 . 3 8 (s , 3 H) , 2 . 9 5 (t , 2 H , $J = 6 . 3$ H z) , 3 . 3 3 (d , 2 H , $J = 6 . 3$ H z) , 4 . 0 1 (t , 2 H , $J = 6 . 3$ H z) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 9 7 - 5 . 0 2 (m , 2 H) , 5 . 0 3 (s , 2 H) , 5 . 8 4 - 5 . 9 4 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (s , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 4 5 (m , 8 H) , 7 . 9 9 (d d , 2 H , $J = 2 . 0 , 7 . 8$ H z) 。

50

【0270】

工程 B

4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 ,
5 - ジブロピル - フェノールおよび 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキ
サゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノール

エタノール (35 mL) 中の 4 - [2 - (2 , 6 - ジアリル - 4 - ベンジルオキシ - フェ
 ノキシ) - エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール (722 mg、1.54
 mmol) を 5 % Pd / C (0.90 g) および水素 (60 psi、室温、18 時間)
 で処理した。混合物をろ過し、濃縮し、粘性の無色油状物 (377 mg、76 %) を標題
 化合物の ~ 1 : 1 モル混合物として得た :

10

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.86 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.20 - 1.40 (m, 1.5 H), 1.45 - 1.58 (m, 6 H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H), 1.78 - 1.82 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H), 2.26 (s, 1.5 H), 2.39 (s, 1.5), 2.37 - 2.45 (m, 4 H), 2.82 - 2.88 (m, 1 H), 2.94 (t, 1 H, J = 6.3 Hz), 3.84 (t, 1 H, J = 6.3 Hz), 3.93 (t, 1 H, J = 6.3 Hz), 6.44 (br s, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1.5 H), 7.98 - 8.00 (m, 1 H).

【0271】

20

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル)
- エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステルおよび
2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エト
キシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 ,
 5 - ジブロピル - フェニルおよび 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサ
 ザゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェニル (377 mg、0.9
 93 mmol)、エチル プロモイソブチレート (0.29 mL、2.0 mmol)、お
 よび Cs₂CO₃ (326 mg、1.00 mmol) の混合物を DMF (5 mL) 中 55
 で 16 時間加熱する。さらなるプロモエステル (0.29 mL) および Cs₂CO₃ (326 mg) を加え、混合物を 7 時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (30 mL) および H₂O (10 mL) に分配する。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン : 酢酸エチル (100 : 0 ~ 5 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、無色の油状物 (450 mg、92 %)、~ 1 : 1 モル比の標題化合物を得た :

30

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.86 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.24 (2 t, 3 H, J = 7 Hz), 1.2 - 1.4 (m, 1.5 H), 1.45 - 1.58 (m, 6 H), 1.52 (s, 6 H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H), 1.78 - 1.82 (m, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H), 2.25 (s, 1.5 H), 2.38 (s, 1.5), 2.37 - 2.45 (m, 4 H), 2.82 - 2.88 (m, 1 H), 2.94 (t, 1 H, J = 6 Hz), 3.85 (t, 1 H, J = 6 Hz), 3.95 (t, 1 H, J = 6 Hz), 4.18 (2 q, 2 H, J = 7 Hz), 6.44 (s, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 1.5 H), 7.98 - 8.00 (m, 1 H).

40

【0272】

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル)
- エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - プロピオン酸および 2 - { 4 - [2

50

- (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

THF (5 mL) および MeOH (12 mL) 中の 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステルおよび 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (450 mg、0.966 mmol) の溶液を 2 N 水性 NaOH (3 mL) で処理した。この溶液を 55 で 2 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 5 N 水性 HCl (1 mL) で酸性化し、EtOAc (30 mL) および H₂O (5 mL) に分配した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、無色の油状物 (450 mg) を得た。混合物を、HPLC を用いて分離し、標題化合物を白色泡沫として得た。

【 0273 】

実施例 29A : 2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - プロピオン酸 :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.85 (t, 6 H, J = 7.3 Hz), 1.51 (s, 6 H), 1.51 (六重項, 4 H, J = 7.8 Hz), 2.39 (s, 3 H), 2.42 - 2.46 (m, 4 H), 2.96 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 3.96 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 6.57 (s, 2 H), 7.41 - 7.43 (m, 3 H), 7.98 - 8.01 (m, 2 H)。

【 0274 】

実施例 29B : 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 3 , 5 - ジブロピル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸 :

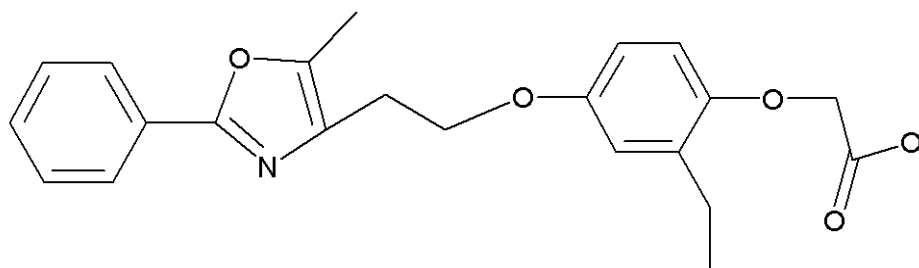
(482878) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.86 (t, 6 H, J = 7.3 Hz), 1.20 - 1.40 (m, 3 H), 1.24 - 1.60 (m, 6 H), 1.52 (s, 6 H), 1.68 - 1.71 (m, 1 H), 1.78 - 1.83 (m, 2 H), 2.00 - 2.03 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.40 (t, 4 H, J = 7.8 Hz), 2.70 - 2.80 (m, 1 H), 2.86 (t, 2 H, J = 6.1 Hz), 3.86 (t, 2 H, J = 6 Hz), 6.56 (s, 2 H)。

【 0275 】

実施例 30

{ 2 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸

【 化 152 】



工程 A

4 - ベンジルオキシ - 2 - ビニルフェノール

アルゴン雰囲気下の火炎乾燥 500 mL 三つ頸フラスコに、無水の THF (120 mL) 中に溶解したメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (43.8 mmol) を入れ、次いで n - ブチルリチウム (21.9 mL、35.04 mmol) を滴加した。暗赤色混合

物を室温で1時間攪拌した。次いで5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.0 g、8.76 mmol)(Acta. Chem. Scand., Ser. B, B40(5), 400-1, (1986))を加えた後、無水のジクロロメタン(40 mL)を添加した。この混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcおよび水(各500 mL)に分配した。有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。65 M 順相カートリッジを用いる Biotage Flash Elute クロマトグラフィー系を用いて、粗製の生成物を精製し、15% EtOAc/ヘキサンで溶出させ、黄色固形物(1.75 g、88%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 17.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 11.2, 0.98$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.60 (s, 1H); MS (FIA) m/e 227 ($M+1$)。 10

【0276】

工程 B

(4-ベンジルオキシ-2-ビニルフェノキシ)酢酸エチルエステル

4-ベンジルオキシ-2-ビニルフェノール(0.40 g、1.77 mmol)を無水のDMF(4 mL)に溶解し、次いでエチルブロモアセテート(0.29 mL、2.65 mmol)および炭酸セシウム(0.75 g、2.30 mmol)を加えた。次いでこの混合物を18時間加熱した(55)。次いで反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物をEtOAc(70 mL)および水(40 mL)に分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で除去し、黄色固形物0.56 g(100%)を得た： 20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (FIA) m/e 313 ($M+1$)。 30

【0277】

工程 C

(2-エチル-4-ヒドロキシフェノキシ)酢酸エチルエステル

エタノール(15 mL)中の(4-ベンジルオキシ-2-ビニルフェノキシ)酢酸エチルエステル(0.55 g、1.77 mmol)の溶液を、室温で18時間、5% Pd/C(70 mg)および水素(60 psi)で処理した。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮し、黄褐色油状物(0.31 g、77%)を得た： 40

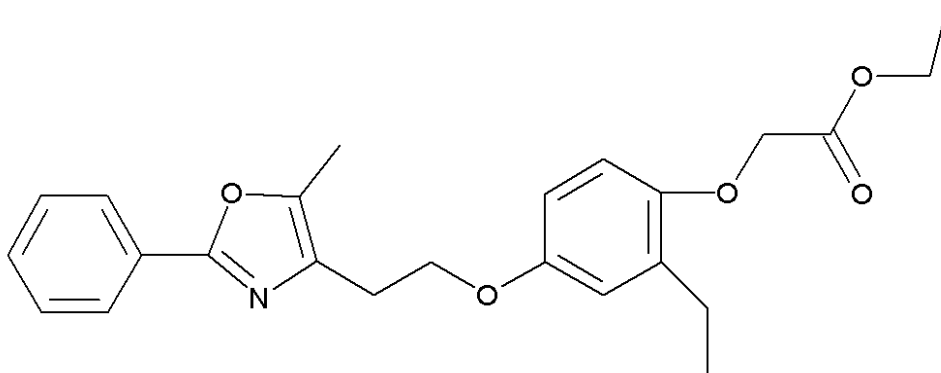
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.68 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.34 - 0.92 (m, 6H); MS (FIA) m/e 225 ($M+1$)。

【0278】

工程 D

{2-エチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}酢酸エチルエステル

【化 1 5 3】



10

無水のDMF (4 mL) 中の (2-エチル-4-ヒドロキシフェノキシ) 酢酸エチルエステル (0.29 g、1.29 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エチルエステル (0.55 g、1.55 mmol) および炭酸セシウム (0.55 g、1.7 mmol) の混合物を18時間加熱した (55)。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc (100 mL) および水 (50 mL) に分配し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得、放射状クロマトグラフィーを用いてこれを精製し、10 ~ 15% EtOAc / ヘキサンで溶出させ、白色固形物 0.24 g (38%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 424 (M+1)。

【0279】

また以下の化合物をこの手法により製造した：

30

2-{2-エチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-フェノキシ} 2-メチルプロピオン酸エチルエステル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 438 (M+1)。

40

【0280】

{2-イソブチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ} 酢酸エチルエステル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (t, 6.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 (M+1)。

50

【0281】

2 - { 2 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.18 - 6.53 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.00$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 466 ($M+1$). 10

【0282】

[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - (5 - フェニルペンチル) フェノキシ] 酢酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 8.3$, 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.25 - 1.35 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 528 ($M+1$). 20

【0283】

2 - メチル - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - (5 - フェニルペンチル) フェノキシ] プロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.68 - 1.47 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 556 ($M+1$). 30

【0284】

{ 2 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.35 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 438 ($M+1$). 40

【0285】

2 - { 2 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, 8.3, 2.0 50

H z , 2 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 6 . 7 0 (d , J = 2 . 9 H z , 1 H) , 6 . 6 1 (t , J = 9 . 5 H z , 1 H) , 6 . 5 7 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 9 H z , 1 H) , 4 . 2 3 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 4 . 1 7 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 9 5 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 2 . 5 6 (t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 3 6 (s 3 H) , 1 . 5 8 - 1 . 4 8 (m , 8 H) , 1 . 2 8 (t , J = 7 H z , 3 H) , 0 . 9 0 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) ; M S (E S) m / e 4 6 6 (M + 1) 。

【 0 2 8 6 】

2 - { 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 10
M S (E S) m / e 5 0 6 . 3 (M + 1) 。

【 0 2 8 7 】

2 - { 4 - [2 - (2 - ビフェニル - 4 - イル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 - シクロヘキシルメチル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル
M S (E S) m / e 5 8 2 . 3 (M + 1) 。

【 0 2 8 8 】

2 - { 4 - [2 - (2 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 2 - シクロヘキシルメチル - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 20
M S (E S) m / e 5 8 2 . 3 (M + 1) 。

【 0 2 8 9 】

2 - { 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 5 6 (d , 1 H , J = 3 . 9 H z) , 7 . 3 6 (d , 1 H , J = 4 . 9 H z) , 7 . 0 8 (d d , 1 H , J = 3 . 7 H z , J = 4 . 9 H z) , 6 . 5 7 - 6 . 6 4 (m , 3 H) , 4 . 2 3 (q , 2 H , J = 7 . 0) , 4 . 1 5 (t , 2 H , J = 6 . 8 H z) , 2 . 9 2 (t , 2 H , J = 6 . 6 H z) , 2 . 4 3 (d , 2 H , J = 6 . 8) , 2 . 3 4 (s , 3 H) , 1 . 5 6 - 1 . 6 7 (m , 6 H) , 1 . 5 3 (s , 6 H) , 1 . 2 5 (t , 3 H , J = 7 . 0 H z) , 1 . 1 2 - 1 . 1 9 (m , 3 H) , 0 . 8 9 - 0 . 9 8 (m , 2 H) , M S (E S) m / e 5 1 2 . 3 (M + 1) 。

【 0 2 9 0 】

2 - { 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

M S (E S) m / e 5 1 2 . 4 (M + 1) 。

【 0 2 9 1 】

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - フェネチルフェノキシ } プロピオン酸エチルエステル

M S (E S) m / e 5 1 5 (M + 1) 。

【 0 2 9 2 】

2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - フェネチルフェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

M S (E S) m / e 5 2 0 (M + 1) 。

【 0 2 9 3 】

2 - { 4 - [2 - (2 - ビフェニル - 4 - イル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エ 50

トキシ] - 2 - フェネチルフェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル
MS (ES) m/e 590 (M + 1)。

【0294】

2 - { 4 - [2 - (2 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - フェネチルフェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル
MS (ES) m/e 590 (M + 1)。

【0295】

工程 E

{ 2 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸

10

エタノール (10 mL) 中の { 2 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸エチルエステル (0.22 g、0.54 mmol) の溶液を 2.5 N 水性 NaOH (0.4 mL) で処理し、55 で 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮してほぼ乾燥物にした。次いで残留物を EtOAc (40 mL) および水 (20 mL) で希釈し、1 N 水性 HCl で pH = 1 に酸性化した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮し、白色固形物 (0.18 g、87%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 382 (M + 1)。

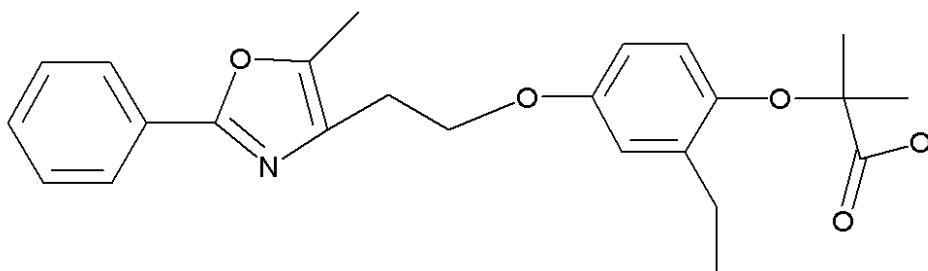
20

【0296】

また以下の化合物を、その対応するエステル化合物から製造した：

実施例 30A： 2 - { 2 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 2 - メチルプロピオン酸

【化 154】



30

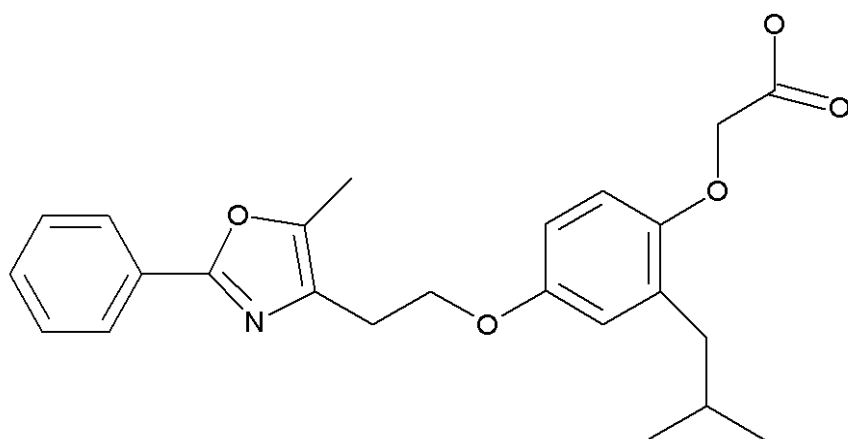
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.79 - 6.58 (m, 3H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 410 (M + 1)。

40

【0297】

実施例 30B： { 2 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸

【化 155】



10

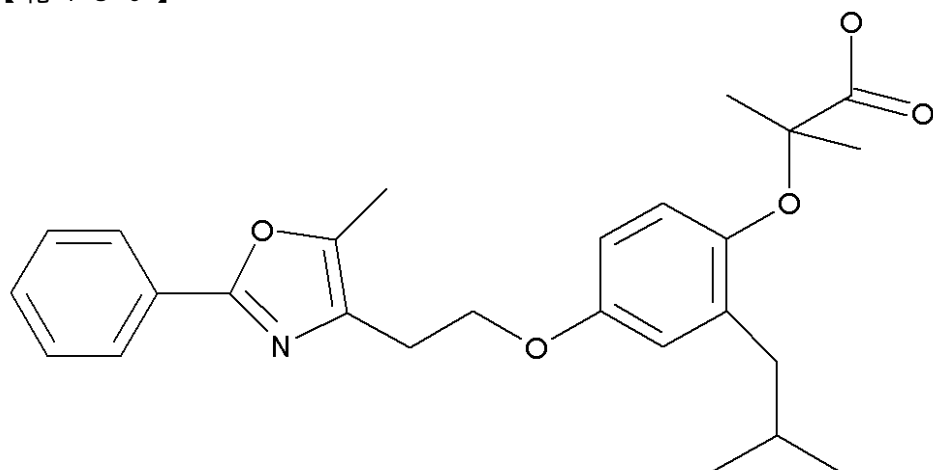
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 6.69 - 6.61 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 410 ($M+1$).

20

【0298】

実施例30C: 2-{2-イソブチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}-2-メチルプロピオン酸

【化156】



30

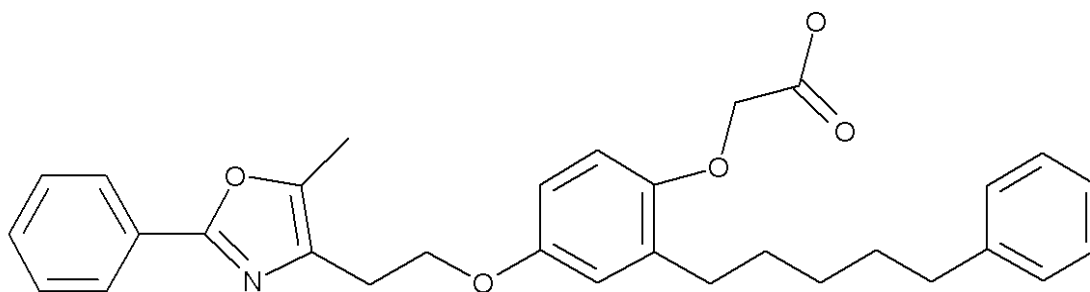
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.3$, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); MS (FIA) m/e 424 ($M+1$).

40

【0299】

実施例30D: [4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(5-フェニルペンチル)フェノキシ]酢酸

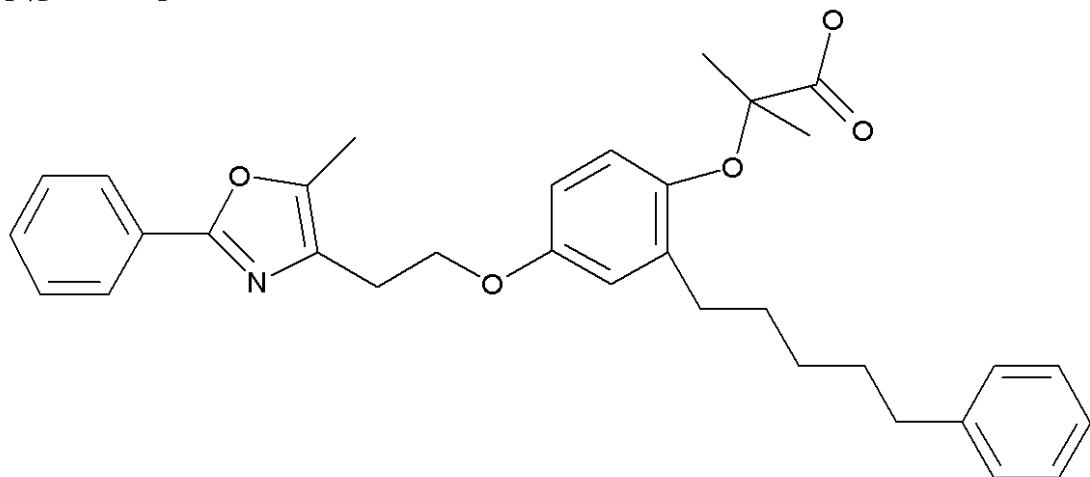
【化157】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.9$, 2.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.42 - 1.33 (m, 2H); MS (ES) m/e 500 ($M+1$)

【0300】

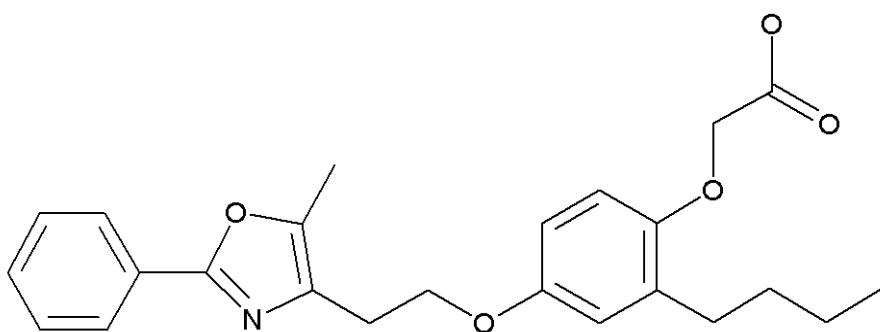
実施例30E: 2-メチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-(5-フェニルペンチル)フェノキシ]プロピオン酸
【化158】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 8.3$, 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8$, 3.4 Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 8H), 1.23 - 1.33 (m, 2H); MS (ES) m/e 528 ($M+1$).

【0301】

実施例30F: {2-ブチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}酢酸
【化159】

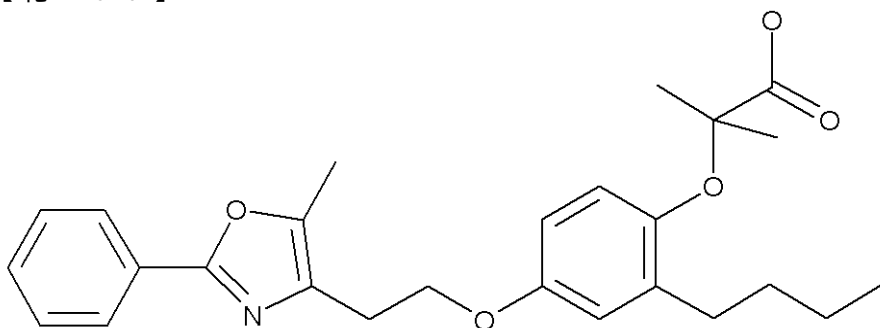


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (五重項, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.36 (五重項, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 ($M+1$)。 10

【0302】

実施例30G: 2- { 2 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸 20

【化160】

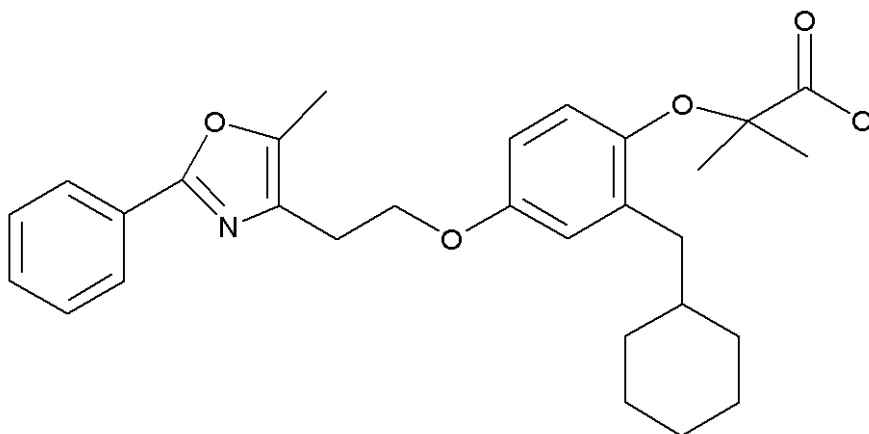


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 8H), 1.34 (五重項, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 438 ($M+1$)。 30

【0303】

実施例30H: 2- { 2 - シクロヘキシルメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸 40

【化161】



10

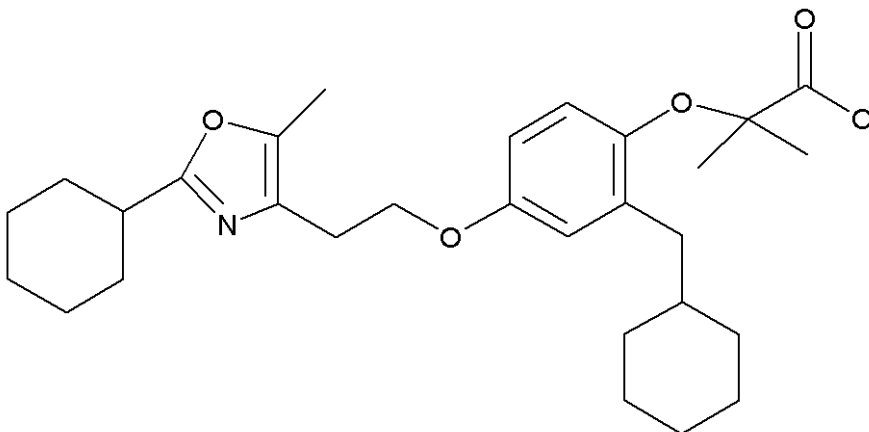
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.94 - 7.96 (m, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 3H), 6.73 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.59 - 1.61 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.21 (s, 2H), 1.10 - 1.14 (m, 5H), 0.84 - 0.90 (m, 2H), MS (ES) m/e 478.2 ($M+1$).

20

【0304】

実施例30I: 2- {2-シクロヘキシルメチル-4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸

【化162】



30

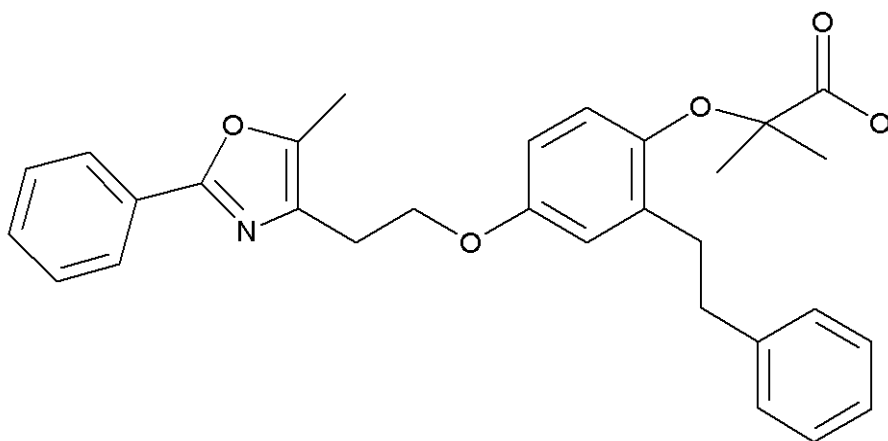
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.39 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.83 (m, 1H), 1.58 - 1.64 (m, 5H), 1.51 (s, 6H), 0.85 - 1.41 (m, 15H), MS (ES) m/e 484.3 ($M+1$).

40

【0305】

実施例30J: 2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-フェネチルフェノキシ}プロピオン酸)

【化163】



10

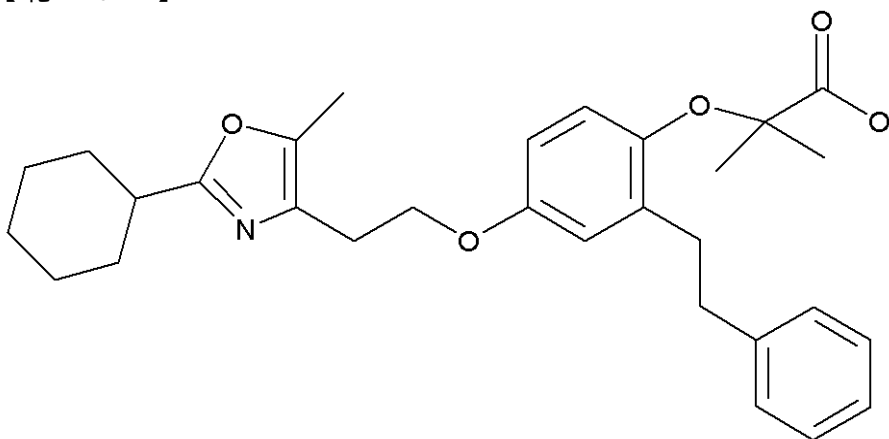
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.99 (dd, $J = 6.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.46 (m, 3H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 6.75 - 6.71 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), MS (ES) m/e 486 ($M+1$).

【0306】

実施例30K: 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - フェネチルフェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸)

20

【化164】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.31 - 7.15 (m, 5H), 6.74 - 6.68 (m, 3H), 6.58 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 1H), 1.61 - 1.58 (m, 7H), 1.49 - 1.25 (m, 4H), MS (ES) m/e 492 ($M+1$).

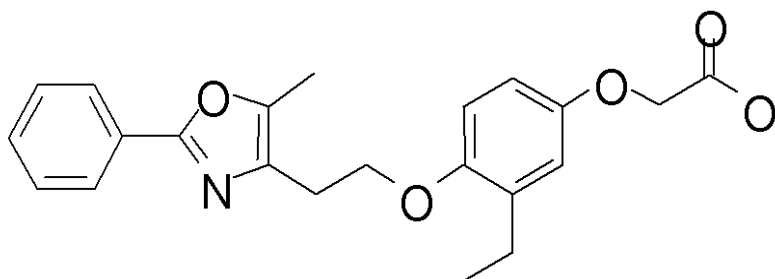
40

【0307】

実施例31

{ 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸

【化165】



工程 A

4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ビニルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール

無水の DMF (8 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - 2 - ビニルフェノール (0 . 88 g、3 . 89 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (1 . 67 g (4 . 67 mmol)) および炭酸セシウム (1 . 65 g (5 . 06 mmol)) の混合物を 55 で 18 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (100 mL) および水 (50 mL) に分配し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得、これを、40 L 順相カートリッジを用いる Biotage Flash Elite クロマトグラフィー系を用いて精製し、10 ~ 15 % EtOAc / ヘキサンで溶出させ、白色固形物 (1 . 35 g、84 %) を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7 . 97 (dd, J = 8 . 3, 2 . 4 Hz, 2H), 7 . 45 - 7 . 30 (m, 8H), 7 . 11 (d, J = 2 . 0 Hz, 1H), 7 . 10 - 6 . 95 (m, 1H), 6 . 82 (d, J = 1 . 5 Hz, 2H), 5 . 68 (dd, J = 18 . 1, 1 . 5 Hz, 1H), 5 . 22 (dd, J = 11 . 2, 1 . 5 Hz, 1H), 5 . 02 (s, 2H), 4 . 23 (t, J = 6 . 6 Hz, 2H), 2 . 98 (t, J = 6 . 6 Hz, 2H), 2 . 37 (s, 3H); MS (FD) m/e 411 (M+) .

【 0308 】

工程 B

3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール

エタノール (100 mL) 中の、4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ビニルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (1 . 30 g、3 . 16 mmol) の溶液を、室温で 18 時間、5 % Pd / C (160 mg) および水素 (60 psi) で処理した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮し、黄褐色固形物を得た (0 . 65 g、64 %) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7 . 99 (dd, J = 8 . 3 Hz, 2 . 0 Hz, 2H), 7 . 45 - 7 . 38 (m, 3H), 6 . 63 (d, J = 2 . 4 Hz, 1H), 6 . 50 - 6 . 41 (m, 2H), 5 . 98 (br s, 1H), 4 . 10 (t, J = 6 . 4 Hz, 2H), 2 . 95 (t, J = 6 . 4 Hz, 2H), 2 . 85 - 2 . 51 (m, 2H), 2 . 39 (s, 3H), 1 . 08 (t, J = 7 Hz, 3H); HRMS: 計算値 = 324 . 1599; 実測値 = 324 . 1597 .

【 0309 】

工程 C

{ 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸エチルエステル

無水の DMF (4 mL) 中の 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール (0 . 29 g、0 . 90 mmol)、エチルプロモアセテート (0 . 25 mL、2 . 25 mmol) および炭酸セシウム (0 . 45 g、

(1.38 mmol)の混合物を55 で24時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(50 mL)および水(40 mL)に分配し、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得た。これを、放射状クロマトグラフィーを用いて精製し、2% EtOAc/MeCl₂で溶出させ、白色固形物(0.25 g、68%)を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 (M+1)。

【0310】

また、この手法により以下の化合物を製造した：

2 - {3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.72 - 6.61 (m, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz); MS (FIA) m/e 438 (M+1)。

【0311】

{3 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} 酢酸エチルエステル：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 5H), 0.82 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 (M+1)。

【0312】

2 - {3 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.72 - 6.65 (m, 3H), 4.23 (q, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.35 (m, 5H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.27 (t, 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES) m/e 466 (M+1)。

【0313】

[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ] - 3 - (5 - フェニルペンチル)フェノキシ] 酢酸エチルエステル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.63 (

m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2.58 - 2.48 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.63 - 1.45 (m, 4 H), 1.35 - 1.03 (m, 5 H); MS (ES) m/e 528 (M + 1)。

【0314】

2 - メチル - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - (5 - フェニル - ペンチル) フェノキシ] プロピオン酸エチルエステル
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 2 H), 7.42 - 7.38 (m, 3 H), 7.28 - 7.24 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.71 - 6.62 (m, 3 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.56 - 2.46 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.61 (s, 6 H), 1.38 - 1.23 (m, 5 H); MS (FIA) m/e 556 (M + 1)。

【0315】

{ 3 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸エチルエステル
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.45 - 7.37 (m, 3 H), 6.77 - 6.72 (m, 2 H), 6.64 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.50 - 1.43 (m, 2 H), 1.35 - 1.23 (m, 5 H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/e 438 (M + 1)。

【0316】

2 - { 3 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2 H), 7.44 - 7.39 (m, 3 H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.32 - 1.25 (m, 5 H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES) m/e 466 (M + 1)。

【0317】

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - フェネチルフェノキシ } プロピオン酸エチルエステル
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.24 - 4.11 (m, 4 H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/e 514 (M + 1)。

【0318】

2 - { 3 - シクロヘキシルメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール

- 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 5.4$, 2.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 6.72 - 6.63 (m, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 10H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 - 1.03 (m, 3H), 0.90 - 0.73 (m, 2H), MS (ES) m/e 506 ($M+1$).

【0319】

2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル 10

MS (ES) m/e 416.3 ($M+1$).

【0320】

工程 D

{ 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} 酢酸

エタノール (10 mL) 中の { 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} 酢酸エチルエステル (0.23 g、0.57 mmol) の溶液を 2.5 N 水性 NaOH (1.1 mL) で処理し、55 で 2 時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、EtOAc (40 mL) および水 (20 mL) で希釈し、1 N HCl で pH = 1 に酸性化した。この有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮し、白色固形物 (0.18 g、81%) を得た。 20

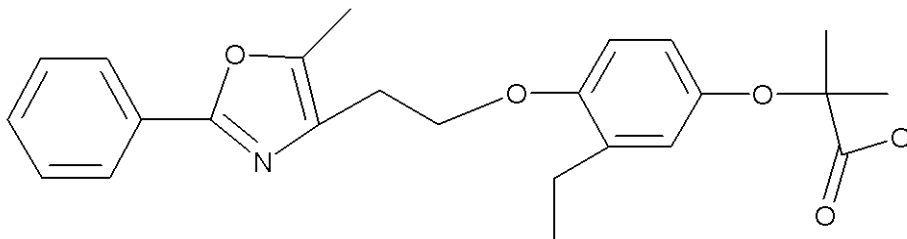
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 382 ($M+1$). 30

【0321】

また以下の化合物を、対応するエステル化合物から製造した：

実施例 31A： 2 - { 3 - エチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸

【化 166】

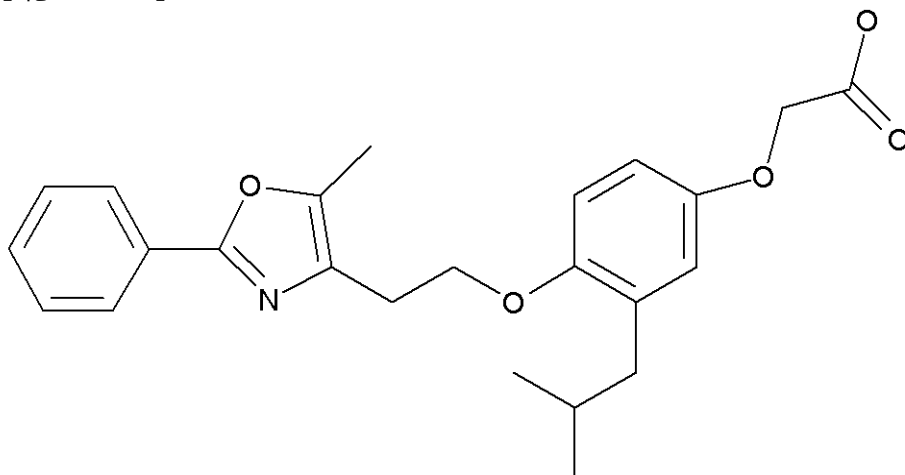


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 6.77 - 6.69 (m, 3H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 ($M+1$).

【0322】

実施例 31B： { 3 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール 50

ル - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} 酢酸
【化 1 6 7】



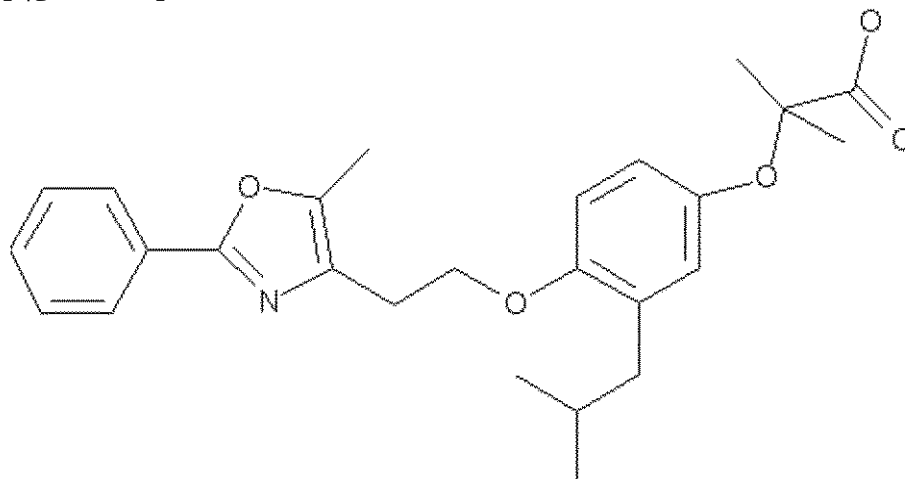
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.3$, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 3H), 6.74 - 6.63 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 5H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 410 ($M+1$). 20

【0323】

実施例 31C: 2 - { 3 - イソブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸

【化 1 6 8】



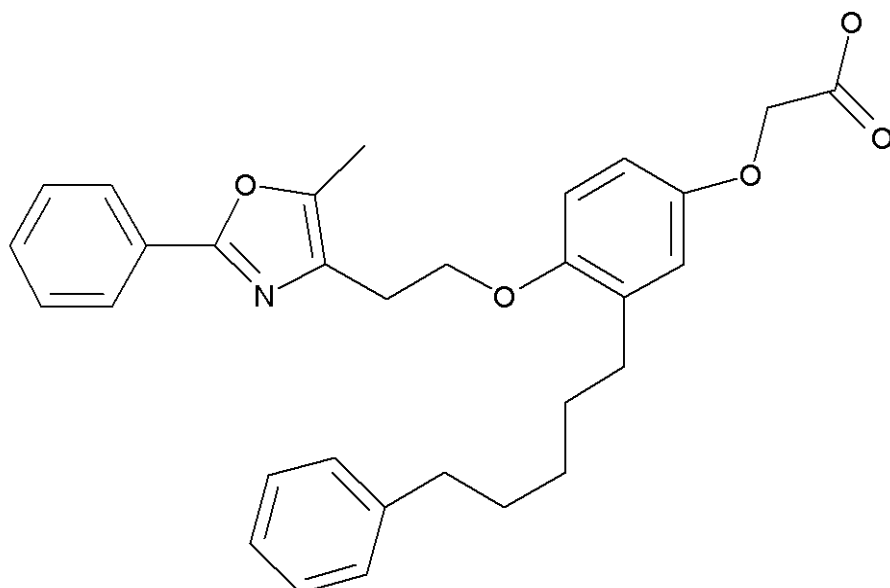
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.78 - 6.70 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 5H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 ($M+1$). 40

【0324】

実施例 31D: [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 3 - (5 - フェニルペンチル) フェノキシ] 酢酸

【化 1 6 9】



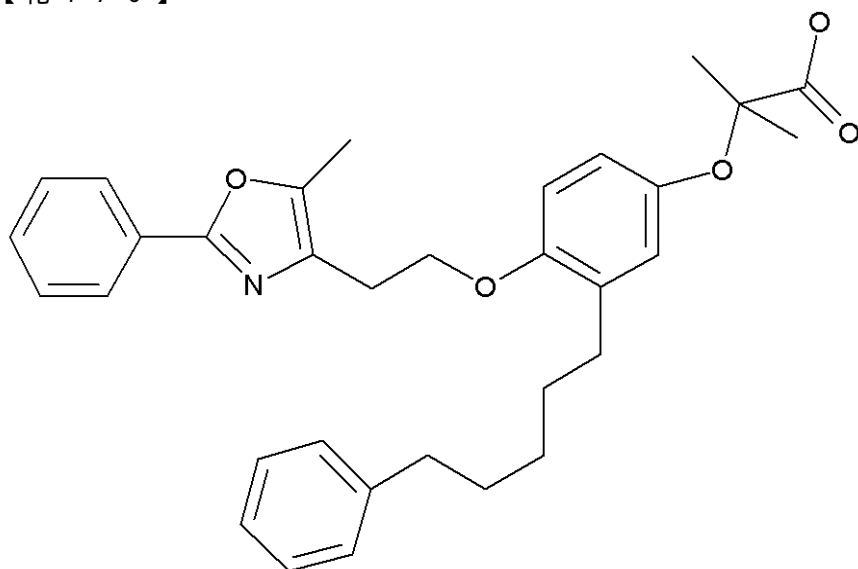
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) . 96 (dd, $J = 7.8$, 2.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.38 - 1.25 (m, 2H); MS (ES) m/e 500 ($M+1$).

20

【0325】

実施例31E: 2-メチル-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-3-(5-フェニルペンチル)フェノキシ]プロピオン酸
【化170】



30

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) . 96 (dd, $J = 7.3$, 2.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8$, 4.9 Hz, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.73 (s, 3H), 4.19 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.52 (五重項, $J = 8.1$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 10H), 1.34 - 1.25 (m, 2H); MS (ES)

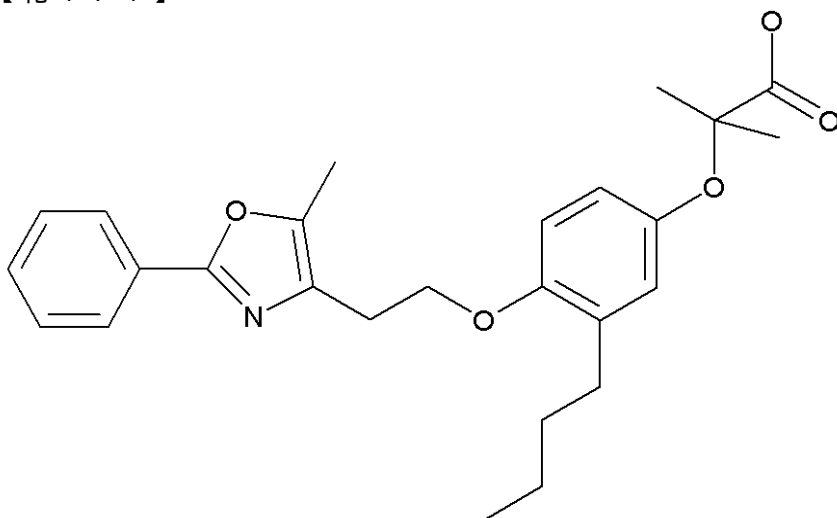
50

m / e 528 (M + 1)。

【0326】

実施例31F： 2 - { 3 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

【化171】



10

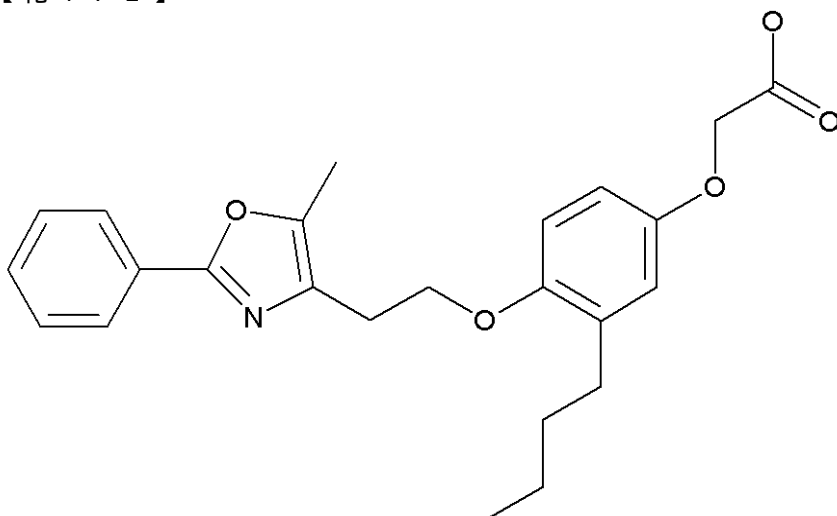
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.74 - 6.69 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.46 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m / e 438 (M + 1)。

20

【0327】

実施例31G： { 3 - ブチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } 酢酸

【化172】



30

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.96 (dd, $J = 7.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.45

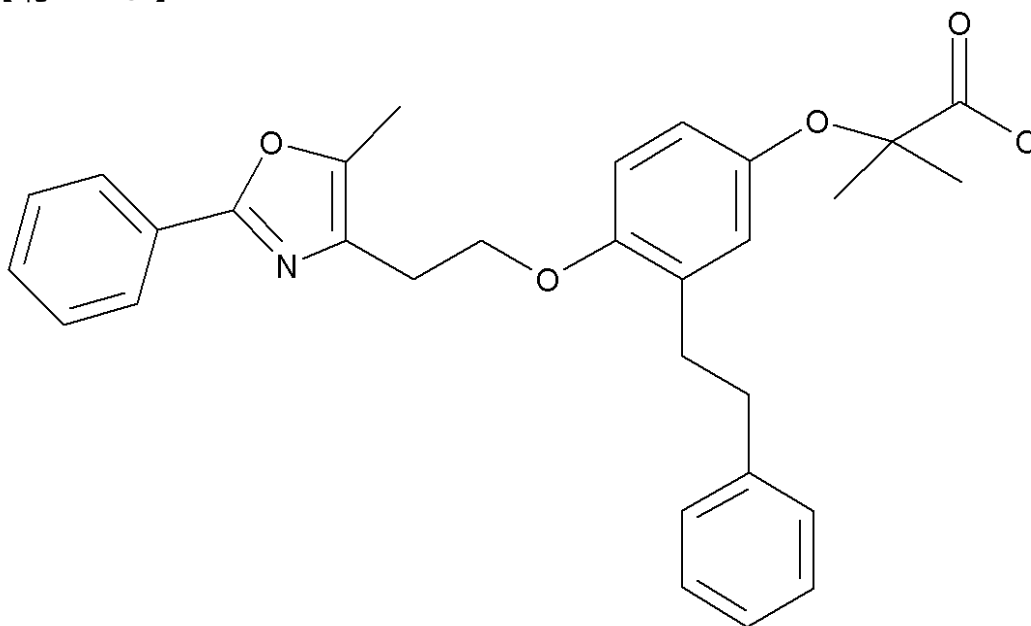
50

(q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 (M+1)

【0328】

実施例 31H: 2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-3-フェネチルフェノキシ}プロピオン酸)

【化173】



10

20

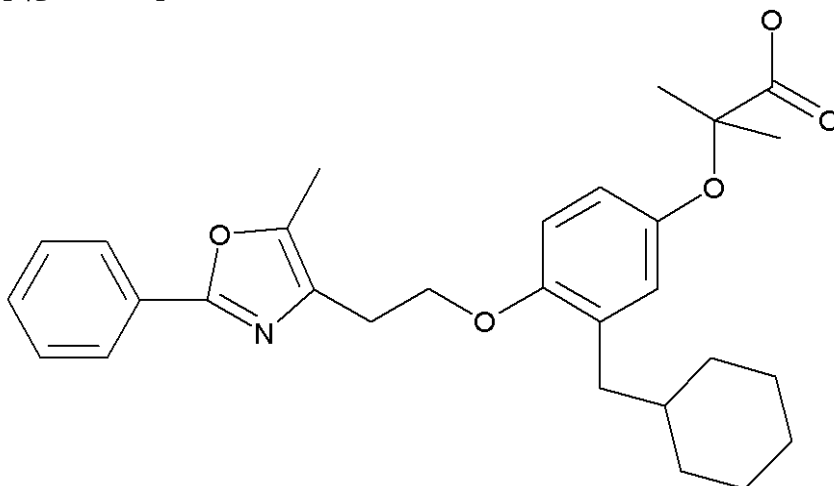
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), MS (ES) m/e 486 (M+1)。

30

【0329】

実施例 31I: 2-{3-シクロヘキシルメチル-4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]フェノキシ}-2-メチルプロピオン酸

【化174】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 6.74 (d, J =

50

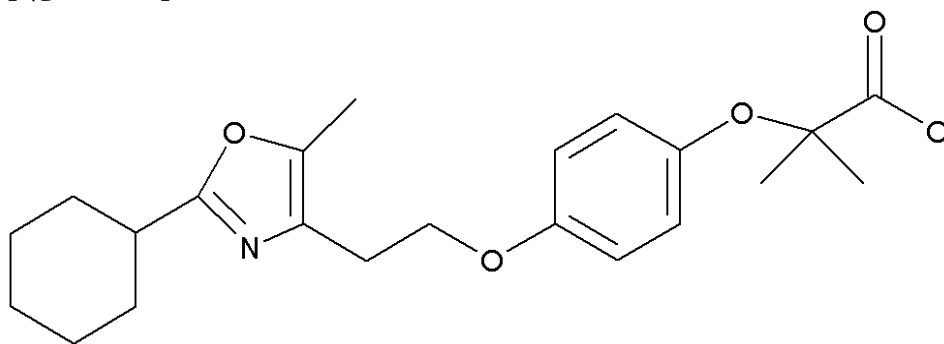
2.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 5H), 1.60 - 1.51 (m, 10H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.08 - 1.06 (m, 2H), 0.98 - 0.82 (m, 2H), MS (ES) m/e 478 (M + 1)。

【0330】

実施例31J: 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

【化175】

10



20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.74 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.99 - 2.29 (m, 2H), 1.78 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.71 (m, 1H), 1.48 - 1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.21 - 1.39 (m, 3H), MS (ES) m/e 388.4 (M + 1)。

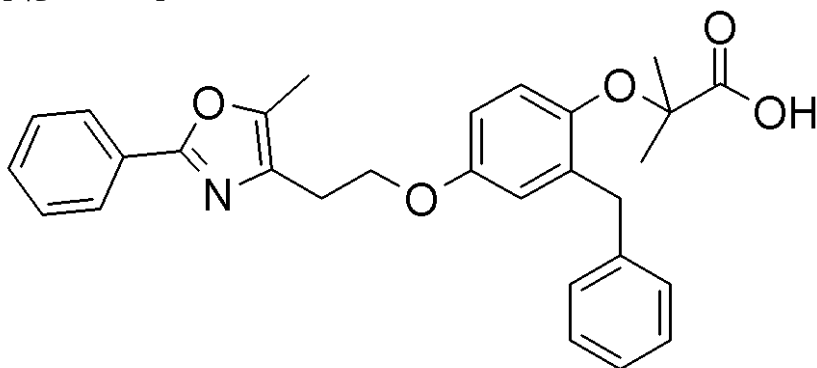
【0331】

実施例32

2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

30

【化176】



40

工程A

4 - ベンジルオキシ - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - フェノール

THF (15 mL) 中のフェノール (Kappe, T.; Witoszynskyj, T. Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339 - 346) (1.14 g、5.00 g) の溶液を乾燥氷 / アセトン浴にて冷却し、フェニルリチウム (7.5 mL、13.5 mmol、シクロヘキサン / エチルエーテル 70 / 30 中 1.8 M) で滴下処理した。この反応混合物を徐々に室温にあたためた。18時間後、反応物を水性飽和 NH₄Cl 溶液 (1 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL) および HCl (

50

20 mL) に分配した。有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、茶色油状物 (2.3 g) にした。粗製の生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1 ~ 2 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色油状物 (1.42 g、93%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2.79 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.81 (d, 3H, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 7.28 - 7.38 (s, 10H); MS (ES) m/e 305 [M - 1]。

【0332】

工程 B

2 - [4 - ベンジルオキシ - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - フェノキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

DMF (7 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - フェノール (690 mg、2.25 mmol) および Cs_2CO_3 (734 mg、2.25 mmol) を、エチルプロモイソブチレート (0.66 mL, 4.5 mmol) で処理し、55 で 16 時間加熱した。さらなるプロモエステル (0.40 mL, 1.23 mmol) および Cs_2CO_3 (400 mg、1.23 mmol) を加え、反応混合物を 40 時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (30 mL) および H_2O (10 mL) に分配した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。粗製の生成物を、ヘキサン：酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色油状物 (615 mg、65%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.21 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.39 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.19 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.97 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.74 (dd, 2H, $J = 3.2, 9.0 \text{ Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J = 2.9 \text{ Hz}$), 7.22 - 7.39 (m, 10)。

【0333】

工程 C

2 - (2 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

エタノール (50 mL) 中の 2 - [4 - ベンジルオキシ - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - フェノキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (1.67 g、3.97 mmol 最大値) の溶液を 5% Pd/C (0.42 g) および水素 (60 psi、室温、18 時間) で処理した。この混合物をろ過し、濃縮し、粘性の無色油状物 (1.15 g、91%) を得た：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.32 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.51 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.93 (brs, 1H), 6.58 - 6.66 (m, 3H), 7.22 - 7.34 (m, 5H); MS (ES) m/e 315 [M + 1]。

【0334】

工程 D

2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

2 - (2 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (1.14 g、3.63 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (1.68 g、4.71 mmol)、および Cs_2CO_3 (1.77 g、5.45 mmol) の混合物を DMF (10 mL) 中 55 で 7

10

20

30

40

50

2 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、EtOAc (30 mL) および H₂O (10 mL) に分配した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。ヘキサン：酢酸エチル (8 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって粗製の生成物を精製し、油状物 (1.2 g、66%) を得た：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (dd, 2H, J = 7.8, 2.9 Hz), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.26 - 7.37 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.65 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.94 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz); MS (ES) m/e 500 [M + 1]。 10

【0335】

同一の手法により以下の化合物を製造した：

2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル
MS (ES) m/e 506 (M + 1)。

【0336】

工程 E

2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)
エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸 20

THF (15 mL) および MeOH (30 mL) 中の 2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (1.15 g、2.30 mmol) の溶液を、2.5 N 水性 NaOH (10 mL) で処理した。この溶液を 55 ° で 2 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 5 N 水性 HCl (5 mL) で酸性化し、EtOAc (125 mL) および H₂O (25 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、無色の油状物 (1.1 g、100%) とした：

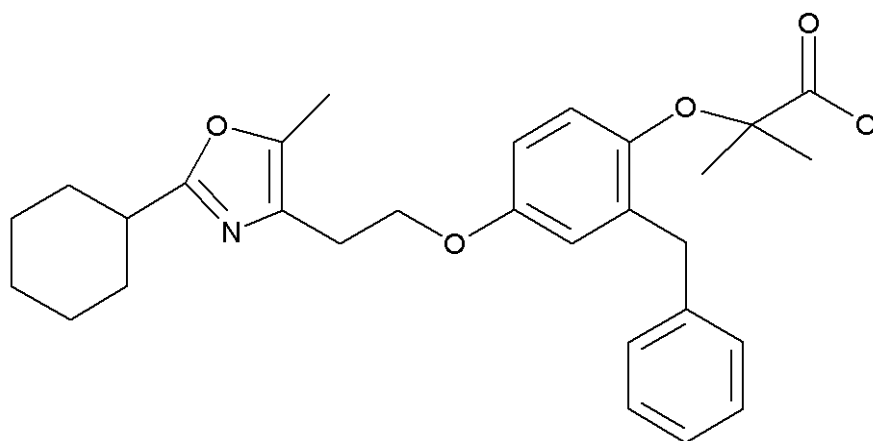
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, 2H, J = 7.6, 2.2 Hz), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 5H), 6.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.93 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ES) m/e 472 [M + 1]。 30

【0337】

以下の化合物を、対応するエステル化合物から同一の手法により製造した：

実施例 32A： 2 - { 2 - ベンジル - 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 177】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.22 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 6.61 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 3.90 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.48 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.23 - 1.40 (m, 4H), MS (ES) m/e 478.3 ($M+1$).

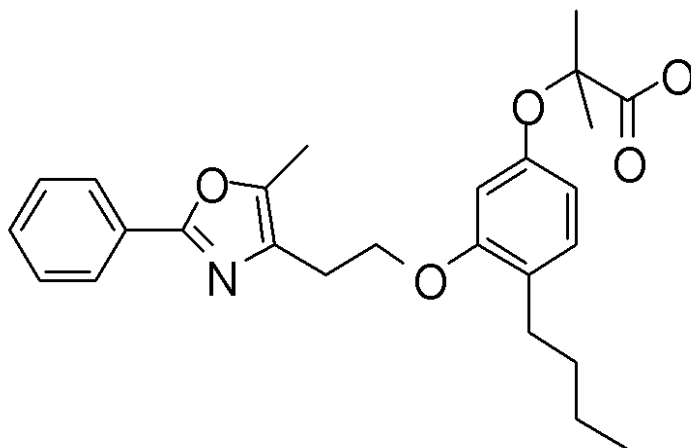
20

【0338】

実施例 33

2 - { 4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

【化178】



30

工程 A

5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノール

40

アルゴン雰囲気下の火炎乾燥された 500 mL 三つ頸フラスコに、無水の THF (85 mL) 中に溶解した n - プロピルトリフェニルホスホニウムプロミド (12.66 g、32.85 mmol) を入れ、次いで n - ブチルリチウム 16.4 mL、26.28 mmol を滴加した。暗赤色混合物を室温で 1 時間 15 分攪拌した。次いで 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.5 g、6.57 mmol) (Synth. Commun., 26 (3), 593 - 601, (1996)) を加え、その後、無水のジクロロメタン (27 mL) を加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を EtOAc および水 (各 500 mL) に分配した。有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮した。65 M 順相カートリッジを用いる Biotage Flash Elute クロマトグラフィー

50

系を用いて粗製の生成物を精製し、15% EtOAc / Hex で溶出させ、黄色固形物 (1.50 g、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.25 (五重項, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), MS (ES) m/e 255 ($M+1$)。

【0339】

工程 B

4 - [2 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニル - フェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール

無水の DMF (0.5 mL) 中の 5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノール (0.090 g、0.35 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステル (0.164 g、0.46 mmol) および炭酸セシウム (0.173 g、0.53 mmol) の混合物を 55 で 18 時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (60 mL) および水 (40 mL) に分配し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得、これを、放射状クロマトグラフィーを用いて精製し、5% EtOAc / Hex で溶出させ、白色固形物 (0.11 g、72%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (dd, $J = 6.8$, 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.25 (m, 9H), 6.58 - 6.50 (m, 3H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (五重項, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0340】

工程 C

4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール

エタノール (10 mL) 中の 4 - [2 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニロクス (0.15 g、0.34 mmol) の溶液を、水素を含有するバルーン下、室温で 24 時間、5% Pd / C (30 mg) で処理した。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮し、白色固形物 (0.12 g、定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.43 (五重項, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.28 (六重項, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0341】

工程 D

2 - { 4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

無水の DMF (2 mL) 中の 4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノール (0.11 g、0.313 mmol)、エチルプロモイソブチラート (0.18 mL、1.25 mmol) および炭酸セシウム (0.4

10

20

30

40

50

1 g、1.25 mmol)の混合物を55 で18時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc (50 mL)および水 (40 mL)に分配し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得、これを、5~15% EtOAc/Hexで溶出する放射状クロマトグラフィーを用いて精製し、黄色油状物 (0.12 g、68%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.43 (五重項, J = 7.7 Hz, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 466 (M+1)。

【0342】

工程 E

2 - { 4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

エタノール (3 mL) 中の 2 - { 4 - ブチル - 3 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (0.12 g、0.258 mmol) の溶液を、2 N 水性 NaOH (0.64 mL) で処理し、55 で8時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮し、ほぼ乾燥物とした。次いで残留物をEtOAc (25 mL)および水 (20 mL)で希釈し、1 N 水性 HCl で pH = 1 に酸性化した。有機層をブライン (20 mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮し、白色固形物 (0.10 g、88%)を得た。

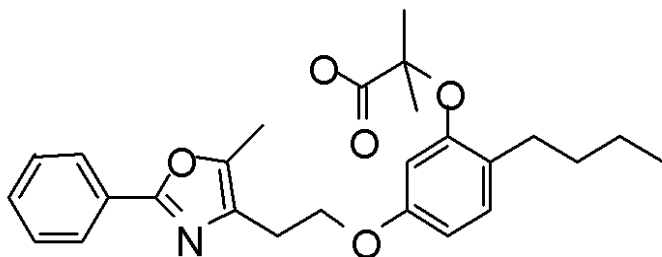
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 - 7.97 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.50 (五重項, J = 7.8 Hz, 2H), 1.32 (六重項, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 438 (M+1)。

【0343】

実施例 3 4

2 - { 2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸 (507310)

【化179】



工程 A

2 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノール (0.70 g、2.75 mmol) を無水の DMF (12 mL) に溶解し、次いでエチルブROMイソブチラート (1.62

mmol、11.0 mmol)、および炭酸セシウム(3.58 g、11.0 mmol)を加えた。次いでこの混合物を18時間(55)で加熱した。その後、反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物をEtOAc(70 mL)および水(40 mL)に分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で除去した。粗製の残留物を、5% EtOAc/Hexで溶出する放射状クロマトグラフィーを用いて精製し、無色の油状物0.77 g(76%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.28 (m, 6H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (五重項, J = 7.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H), MS (ES) m/e 369 (M+1)。

【0344】

工程B

2 - (2 - ブチル - 5 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

エタノール(50 mL)中の2 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ブタ - 1 - エニルフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル(0.76 g、2.06 mmol)の溶液を、室温で6時間、5% Pd/C(0.10 g)および水素(60 psi)で処理した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮し、無色の油状物(0.52 g、90%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.53 (五重項, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (六重項, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 281 (M+1)。

【0345】

工程C

2 - {2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸

以下の実施例は、DynaVac カルーセルを用いる、アナログの平行合成に関する一般的手法を例示するものである。スクリュウキャップおよび窒素入口を有する50 mL ガラス試験管に、無水のエタノール1 mL中の2 - (2 - ブチル - 5 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル(0.050 g、0.178 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エチルエステル(0.067 g、0.187 mmol)、および粉末化炭酸カリウム(0.050 g、0.36 mmol)を入れた。この混合物を18時間加熱還流した。反応物のMS分析により、2 - {2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル、MS (ES) m/e 466 (M+1)の形成が示された。次いで5N 水酸化ナトリウム0.4 mLを加え、反応物を55で3時間加熱した。減圧下でエタノールを除去し、残留物を5N 塩酸1 mLおよびジクロロメタン1 mLで処理し、これを3 mL Che mE l u t e カラムに注ぎ、水層を除去した。このカラムを、さらなるジクロロメタンで、UV活性がカラムに残留しなくなるまで溶出した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の残留物を質量指向(mass-directed)逆相HPLCによって精製し、2 - {2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル)エトキシ]フェノキシ} - 2 - メチルプロピオン酸0.038 g(49%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 3H),

7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.53 (五重項, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (六重項, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H), MS (ES) m/e 438 (M+1)。

【0346】

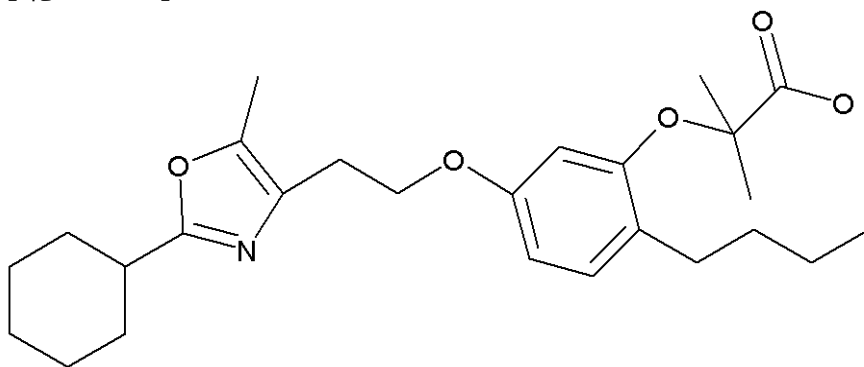
また以下の化合物をこの手法により製造した：

2 - { 2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル, MS (ES) m/e 472 (M+1)。

【0347】

実施例 34A： 2 - { 2 - ブチル - 5 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸 }

【化180】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.40 (m, 10H), 1.37 - 1.25 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 444 (M+1)。

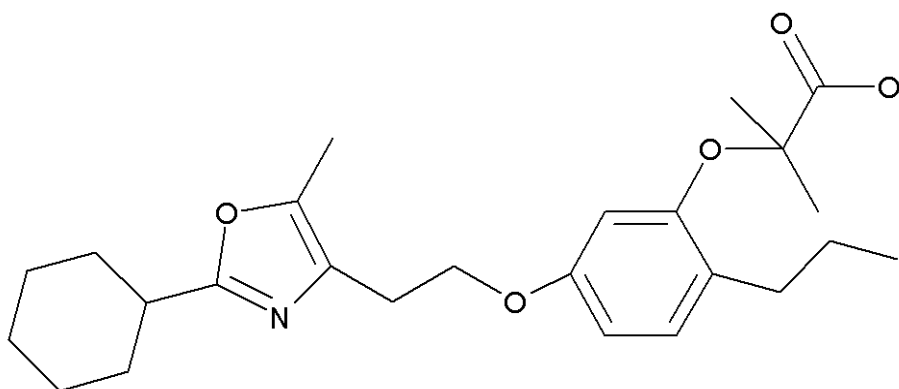
【0348】

2 - { 5 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル, MS (ES) m/e 558 (M+1)。

【0349】

実施例 34B： 2 - { 5 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - プロピルフェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

【化181】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 2.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 9H), 1.43 - 1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), MS (ES) m/e 430 ($M+1$).

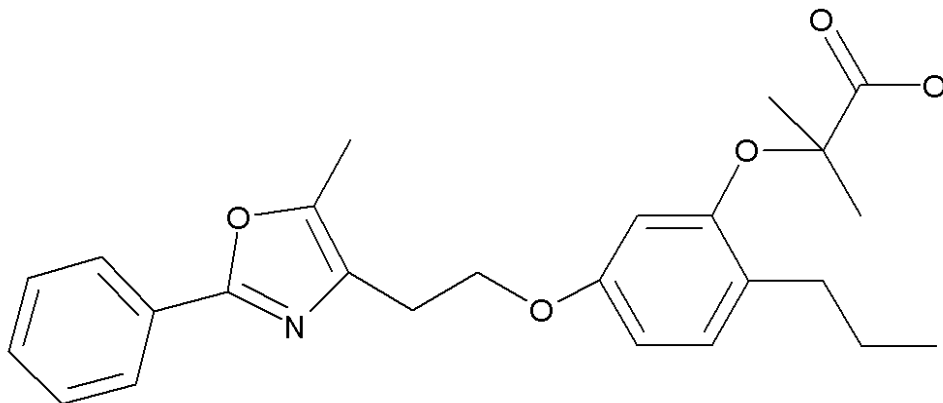
【0350】

2-メチル-2-{5-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-プロピルフェノキシ}プロピオン酸エチルエステル, MS (ES) m/e 452 ($M+1$).

【0351】

実施例34C: 2-メチル-2-{5-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]-2-プロピルフェノキシ}プロピオン酸

【化182】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.58 (六重項, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), MS (ES) m/e 424 ($M+1$).

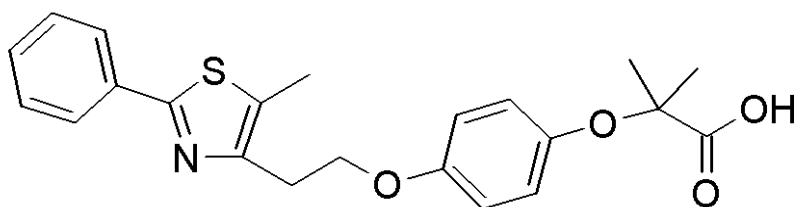
40

【0352】

実施例35

2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-チアゾール-4-イル)-エトキシ]-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸

【化183】

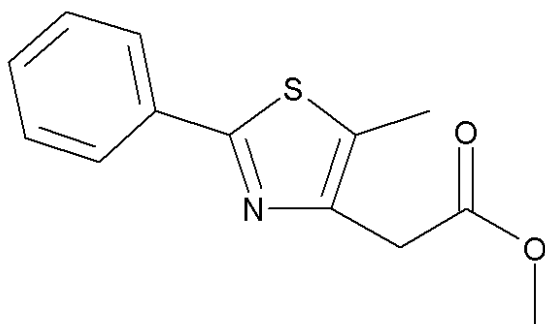


工程 A

(5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸メチルエステル

【化 1 8 4】

10



トルエン中のチオベンズアミド (7.3 g) を、Dean - Stark トラップを備えたフラスコ中で 1 時間加熱還流した。水 1.2 mL を得た後、乾燥チオアミド (6.0 g、28 mmol) および 4 - ブロモ - 3 - オキソ - ペンタン酸メチルエステル (9.0 g、43 mmol) をトルエン (200 mL) 中で 3 時間加熱した。冷却した反応物を濃縮し、ショートパスクロマトグラフィー (シリカゲル 400 g、15% EtOAc / ヘキサン、次いで 20% EtOAc / ヘキサン) によって精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮し、エステル化合物 3.53 g (39%) を黄色油状物として得た：

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 3H), 7.85 (d, 2H); MS (m/e) 248 ($\text{M} + \text{H}$)。

30

【0353】

工程 B

2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エタノール

Collins et al, J. Med. Chem. 41 5037 - 5054 (1998) の一般的方法にしたがって、2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸メチルエステル (3.5 g、16 mmol) の THF (100 mL) 溶液を 0 に冷却し、1 M LiAlH_4 (16 mL、16 mmol) をゆっくり加えた。室温で 45 分間攪拌した後、tlc (15% EtOAc / ヘキサン) はすべての出発エステル化合物が消費されたことを示した。反応物を冷却し、水 4 mL、5 N NaOH 2.6 mL および水 2 mL で注意深くクエンチした。明黄褐色固形物をろ過し、乾燥し、粗製の生成物 3.29 g を得た。再結晶 (トルエン 60 mL) により、アルコール化合物 2.36 g (50%) を明黄褐色油状物として得た：

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.42 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 3H), 7.85 - 7.93 (m, 2H)。

【0354】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステル

実施例 9、パート E に記載されるように、2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール

50

- 4 - イル) - エタノール (2.0 g、6.77 mmol) を、粗製の生成物 (MS (m/e) 375 (MH)) を伴うトシラート誘導体 2.87 g (94%) に変換し、これをさらに精製することなしに用いた。DMF (100 mL) 中のトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エチルエステル (2.8 g、6.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.8 g、5.5 mmol) フェノール (1.0 g、4.4 mmol) の混合物を 55 で 18 時間あたためた。反応物を EtOAc / 水に分配した。有機溶液を水で 2 回洗浄した後、乾燥 (MgSO_4) した。濃縮後、粗製の生成物 3.2 g を得た。フラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、エステル化合物 420 mg (19%) を無色の油状物として得た：

【0355】

10

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エチルエステル、白色半固形物 90% として：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.75 - 7.84 (m, 2H); MS (m/e) 374 (M+H)。

【0356】

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - プロピオン酸エチルエステル

19% 収率、無色の油状物として：

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.31 (t, 3H), 1.54 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.31 (t, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 4H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.87 - 7.94 (m, 2H); MS (m/e) 426 (M+H)。

【0357】

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェノキシ } - 2 - メチル - プロピオン酸

エステル化合物 (400 mg、0.8 mmol) のサンプルを EtOH (15 mL) に溶解し、5N NaOH (5 mL) を加えた。この反応物を 40 で 1.5 時間あたため、次いで室温に冷却した。EtOH をいくらか除去した後、反応物を HCl で酸性化した。氷浴中で 1 時間攪拌した後、黄色固形物を集め、乾燥し、328 mg (76%) 収量を淡黄色固形物として得た：

30

融点 163.5 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.53 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.82 - 6.95 (m, 4H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.88 - 7.95 (m, 2H); MS (m/e) 398 (M+H)。

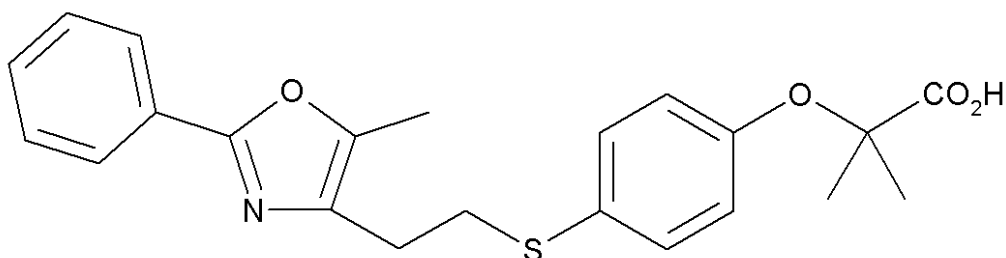
【0358】

実施例 36

40

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルスルファニル] フェノキシ } プロピオン酸

【化 185】



工程 A

2 - (4 - ジメチルチオカルバモイルオキシ - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸
エチルエステル 10

2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (15 . 2 g、67 . 7 mmol) および D A B C O (15 . 2 g、135 . 5 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、DMF 20 mL 中の N , N - ジメチルチオカルバモイルクロライド (16 . 7 g、135 . 5 mmol) を 15 分かけて滴加した。反応物を水 (1 L) および EtOAc (500 mL) に分配し、有機層を 1 N HCl (500 mL) で洗浄した。乾燥 (MgSO₄) および濃縮後、粗製の生成物を黄褐色油状物として得た。フラッシュクロマトグラフィー (15 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、生成物 (15 . 8 g、75 %) を淡黄色油状物として得た：

¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 32 (t , 3 H) , 1 . 65 (s , 6 H) , 3 . 37 (s , 3 H) , 3 . 50 (s , 3 H) , 4 . 30 (q , 2 H) , 6 . 93 (dd , 4 H) ; MS (m / e) 312 . 20

【 0359 】

工程 B

2 - (4 - ジメチルカルバモイルスルファニル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

ニートの (2 - (4 - ジメチルチオカルバモイルオキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (15 g、48 . 2 mmol) を 200 で 1 時間加熱した。TLC (20 % EtOAc / ヘキサン) は反応が生じなかったことを示した。30 分間、温度を 240 に上げた。TLC によれば、すべての出発物質がなくなり、重大な分解が生じた。ショートプラグカラム (20 % EtOAc / ヘキサン)、次いでプレブ HPLC によって精製し、生成物 (2 . 6 g) を淡黄色油状物として得た：

¹ H NMR (CDCl₃) 1 . 27 (t , 3 H) , 1 . 63 (s , 6 H) , 3 . 05 (br s , 6 H) , 4 . 24 (q , 2 H) , 6 . 86 (d , 2 H) , 7 . 35 (d , 2 H) ; MS (m / e) 312 .

【 0360 】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルスルファニル] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル

新たに調製した NaOEt (Na 50 mg (2 . 2 mmol) から) に 2 - (4 - ジメチルカルバモイルスルファミル - フェノキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (420 mg、1 . 35 mmol) を加え、3 時間還流した。トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エチルエステル (572 mg、2 . 2 mmol) を加え、混合物をさらに 3 時間還流した。この反応物を冷却し、濃縮した。残留物を EtOAc / 水とともにシェイクした。2 回目に水で洗浄した後、有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮し、粗製の生成物 500 mg を得た。フラッシュクロマトグラフィー (15 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、生成物 (98 mg、17 %) を得た：

R_f = 0 . 32 (15 % EtOAc / ヘキサン中) ; MS m / e 426 (MH⁺) 。

【0361】

工程 D

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルスルファニル] フェノキシ } プロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エチルスルファニル] フェノキシ } プロピオン酸エチルエステル (98 mg、0.23 mmol) を EtOH (10 mL) に溶解し、5 N NaOH (0.5 mL) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を 5 N HCl で酸性化し、生成物を EtOAc 中に抽出し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濃縮し、粗製の生成物 96 mg を得た。逆相 HPLC によって精製し、明黄褐色固形物として 47.5 mg (52%) を得た：

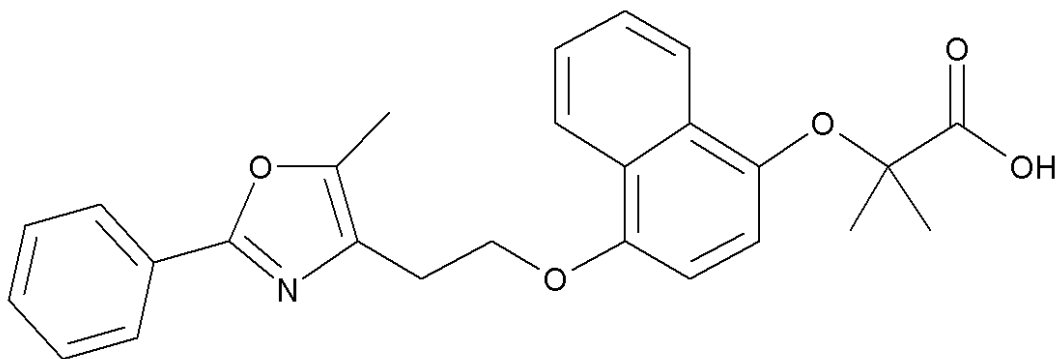
融点 104 ~ 106 °C, 1H NMR (DMSO- d_6) 1.47 (s, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 2.71 (t, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 7.90 (m, 2 H), 13.08 (br s, 1 H)。

【0362】

実施例 37

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イルオキシ } - プロピオン酸

【化 186】



工程 A

2 - (4 - ヒドロキシ - ナフタレン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

ナフタレン - 1, 4 - ジオール (30.0 g、187 mmol) の溶液を DMF (60 mL、無水) 中に調製し、0 °C に冷却し、5 分間かけて少しずつ NaH (油状物中 60% 溶液 7.50 g、188 mmol) で処理した。氷浴を除去し、混合物を 30 分攪拌した。得られた黒色懸濁液をエチル 2 - プロモイソブチレート (27.6 mL、188 mmol) で処理し、95 °C で 18 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した後、HCl (1 N 水溶液、200 mL) を含有する砕いた氷に注いだ。水層をエチルエーテル (3 × 500 mL) で抽出し、有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、ろ液を蒸発させた (40 °C、20 mmHg)。残留物を SiO_2 上クロマトグラフィー (Biotage、65 M カラム ; 18% EtOAc / ヘキサン) に付し、トータル 19.2 g の 2 - (4 - ヒドロキシ - ナフタレン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを、黒色油状物として得た (37% 収率)：

R_f = 0.31 (20% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.2 (m, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 6.62 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 2 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.60 (s, 6 H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ; MS (ES+) m/e (% 相対強度) 275.1 ($M^+ + 1$, 21), 230.1 (33), 229.0 (100), 201.0 (60)。

【0363】

工程 B

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イルオキシ } - プロピオン酸エチルエステル

2 - (4 - ヒドロキシ - ナフタレン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (450 mg、1.64 mmol) およびトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチルエステル (700 mg、1.96 mmol) の溶液を N_2 下 DMF (4 mL、無水) 中で調製し、 Cs_2CO_3 (638 mg、1.96 mmol) で処理し、60 で 18 時間攪拌した。この溶液を 1 / 1 H_2O / ブラインに注ぎ、2 / 1 EtOAc / トルエンで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、ろ液を蒸発させ (40、20 mmHg)、残留物を得た。この残留物を SiO_2 上クロマトグラフィー (Biotage、40 L カラム ; 20 % EtOAc / ヘキサン) に付し、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イルオキシ } プロピオン酸エチルエステル 440 mg を無色の固形物として得た (収率 58 %) :

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.1 (m, 2 H), 7.94 (d, J = 8.0, 1.6 Hz, 2 H), 7.4 (m, 5 H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); MS (ES+) m/e (% 相対強度) 462.2 (16), 461.2 (72), 460.1 ($M^+ + 1$, 100)。

【 0364 】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] ナフタレン - 1 - イルオキシ } プロピオン酸

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イルオキシ } - プロピオン酸エチルエステル (440 mg、91 μ mol) の溶液を THF (10 mL) およびメタノール (2 mL) 中に調製し、NaOH (1 N 水溶液、2.0 mL) で処理し、4 時間攪拌した。この溶液を HCl (400 μ L、5 N 水溶液、2.0 mmol) で酸性化し、水および EtOAc に分配した。層を分離し、有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、ろ過し、ろ液を蒸発させた (40、20 mmHg)。残留物をエチルエーテルでトリチュレートし、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イルオキシ } - プロピオン酸 260 mg (2 回収物) をピンク色粉末として得た (63 % 収率) :

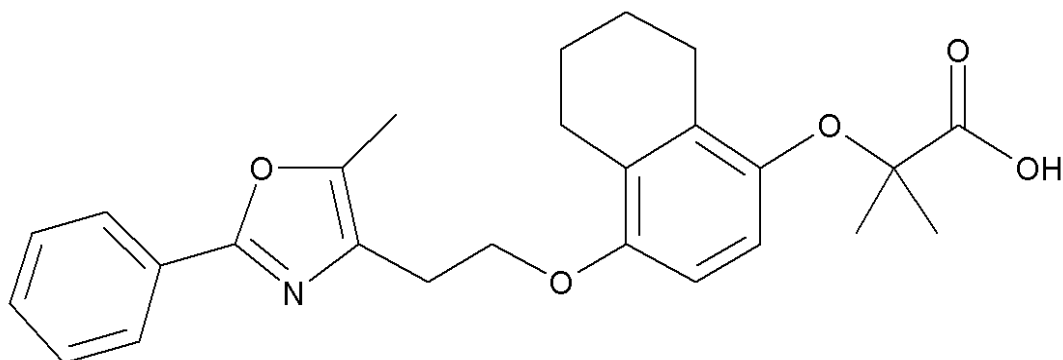
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.1 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.4 (m, 5 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.12 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H); MS (ES+) m/e (% 相対強度) 433.2 (50), 432, 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2 ($M^+ + 1$, 100)。

【 0365 】

実施例 38

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルオキシ } - プロピオン酸

【 化 187 】



10

工程 A

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1, 4 - ジオール

ナフタレン - 1, 4 - ジオール (4.00 g、25.0 mmol) の溶液をエタノール (95 mL) および酢酸 (25 mL) 中に調製し、 PtO_2 (0.60 g、2.6 mmol) で処理し、これに H_2 (60 psig) を加え、40 で 18 時間シェイクした。触媒をろ別し、ろ液を蒸発させた (40、20 mmHg)。残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、 NaHCO_3 (飽和水溶液、100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、ろ液を蒸発させ (40、20 mmHg)、トータルで 2.6 g の 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1, 4 - ジオールを黒色固形物として得た (63% 収率) :

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 6.45 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.9 (m, 4H); MS (ES^+) m/e (% 相対強度) 327.2 (100), 165.1 ($\text{M}^+ + 1$, 26)。

【0366】

工程 B

2 - (4 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1, 4 - ジオール (2.60 g、15.8 mmol) の溶液を DMF (20 mL、無水) 中に調製し、0 に冷却し、 NaH (油状物中 60% 溶液 0.63 g、15.8 mmol) で部分的に処理した。氷浴を除去し、混合物を 30 分攪拌した。得られた黒色懸濁液をエチル 2 - プロモイソブチレート (2.33 mL、15.9 mmol) で処理し、100 で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、 HCl (1N 水溶液、20 mL) を含有する砕いた氷に注いだ。水層をエチルエーテルで抽出し (3 x 50 mL)、有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、ろ液を蒸発させた (40、20 mmHg)。残留物を SiO_2 上クロマトグラフィー (Biotage、40 L カラム; 15% EtOAc / ヘキサン) に付し、トータル 1.2 g の 2 - (4 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルオキシ) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを黒色油状物として得た (27% 収率) :

30

$R_f = 0.27$ (ヘキサン中 15% EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 6.42 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.38 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES^+) m/e (% 相対強度) 301.1 (28), 279.2 ($\text{M}^+ + 1$, 49), 233.1 (100), 205.1 (470), 165.1 (88)。

40

【0367】

工程 C

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) -

50

エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ}プロピオン酸エチルエステル

2-(4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルオキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル(400mg、1.44mmol)およびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エチルエステル(608mg、1.70mmol)の溶液を、N₂下DMF(4mL、無水)中に調製し、これをCs₂CO₃(555mg、1.70mmol)で処理し、55℃で24時間攪拌した後、週末にわたって室温で攪拌した。この溶液を希釈HCl水溶液に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、ろ液を蒸発させ(40℃、20mmHg)、残留物とした。この残留物をSiO₂上クロマトグラフィー(Biotage、40Sカラム; 15% EtOAc/ヘキサン)に付し、2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ}プロピオン酸エチルエステル350mgを無色の固形物として得た(52%収率):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.3 (m, 3H), 6.4 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/e (% 相対強度) 466.3 (16), 465.3 (70), 464.3 (M⁺ + 1, 100)。

10

20

30

40

【0368】

工程D

2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ}プロピオン酸

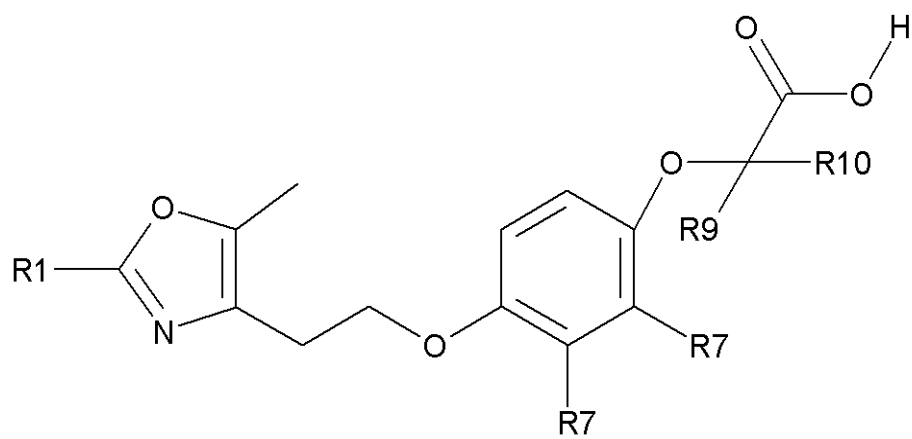
2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルオキシ}プロピオン酸エチルエステル(350mg、750μmol)の溶液をTHF(10mL)およびメタノール(3mL)中に調製し、これをNaOH(1N水溶液3.0mL、3.0mmol)で処理し、18時間攪拌した。溶液をHCl(1.0mL、5N水溶液、5.0mmol)で酸性化し、水およびEtOAcに分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、ろ液を蒸発させた(40℃、20mmHg)。得られた固形物をEtOAc/ヘキサンから再結晶し、2-メチル-2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルオキシ}-プロピオン酸179mg(2回収物)を無色の粉末として得た(54%収率):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.9 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.51 (s, 6H); MS (ES+) m/e (% 相対強度) 437.3 (52), 436.2 (M⁺ + 1, 100)。

【0369】

以下に示す構造式を有する、本発明のさらなる化合物を、上の実施例に記載される方法と同様に合成した。

【化188】



【 0 3 7 0 】

これらのさらなる化合物は以下の表にてさらに例示される。

表 I

化合物番号	R1	o-R7	m-R7	R9	R10
39A	フェニル	H	H	H	ベンジル
39B	フェニル	ベンチル	H	Me	Me
39C	フェニル	H	ベンチル	Me	Me
39D	シクロヘキシル	ベンチル	H	Me	Me
39E	フェニル	H	H	Et	Et
39F	シクロヘキシル	ブチル	H	Me	Me
39G	2-チエニル	H	H	Me	Me
39H	2-チエニル	H	ベンジル	Me	Me
39I	2-チエニル	H	C ₆ H ₁₁ CH ₂	Me	Me
39J	フェネチル	H	H	Me	Me
39K	ベンジル	H	H	Me	Me
39L	フェニルプロピル	H	H	Me	Me
39M	フェネチル	H	H	Me	ベンジル
39N	フェネチル	H	ベンジル	Me	Me
39O	フェネチル	H	H	Me	ベンジル
39P	フェネチル	H	ベンジル	Me	Me
39Q	2-チエニル	H	H	Me	ベンジル
39R	フェニルプロピル	H	H	Me	ベンジル
39S	シクロヘキシル	H	H	Me	ベンジル
39T	1-メチル- シクロヘキシル	H	H	Me	ベンジル
39U	フェニル	H	ベンザイル	Me	Me
39V	2-チエニル	H	ベンザイル	Me	Me
39W	シクロヘキシル	H	H	Me	4-トリフルオロ- メチルベンジル

10

20

30

40

39X	シクロヘキシル	H	H	Me	4-トリフルオロ-メチルオキシ- ベンジル
39Y	シクロヘキシル	H	H	Me	4-フェニルベンジル
39Z	シクロヘキシル	H	H	Me	4-トリフルオロ-メチルオキシ- ベンジル
39AA	シクロヘキシル	H	H	Me	4-メチルベンジル
39BB	シクロヘキシル	H	H	Me	3-メチルベンジル
39CC	シクロヘキシル	H	H	Me	4-メトキシ-ベンジル
39DD	シクロヘキシル	H	H	Me	3-メトキシ-ベンジル
39EE	シクロヘキシル	H	H	Me	2-メチルベンジル
39FF	シクロヘキシル	H	H	Me	4-トリフルオロ-メチルベンジル
39GG	シクロヘキシル	H	H	Me	2-メチルオキシベンジル
39HH	シクロヘキシル	H	H	Me	2-トリフルオロ-メチルベンジル

10

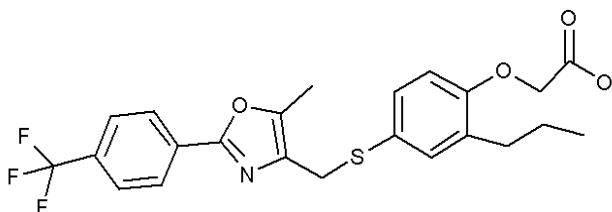
20

【 0 3 7 1 】

実施例 4 0

{ 4 - [5 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 -
イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ } - 酢酸

【 化 1 8 9 】



30

工程 A

(2 - アリル - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル

DMF (1 8 0 m L) 中の 2 - アリル - フェノール (1 0 g 、 7 4 . 5 m m o l) 、 エチル 2 - プロモアセテート (1 2 . 4 m L 、 1 1 2 m m o l) および炭酸セシウム (3 6 . 5 g 、 1 1 2 m m o l) の混合物を 6 0 で一晩加熱した。混合物を冷却し、セライト床を通してろ過した。ろ液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をまとめ、水で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 1 4 . 5 g を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 1 9 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 6 . 9 7 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 7 3 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 0 9 - 5 . 9 5 (m , 1 H) , 5 . 1 1 - 5 . 0 2 (m , 2 H) , 4 . 5 4 (s , 2 H) , 4 . 2 6 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 4 6 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 1 . 2 9 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) .

【 0 3 7 2 】

工程 B

50

(2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

エタノール200 mL中の(2-アリル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル(5.8 g、26.3 mmol)の溶液を、室温で一晩、5% Pd/C(59 mg)および水素で処理した。混合物をろ過し、濃縮し、標題化合物(5.7 g、98%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 406.18 ($M^+ + 1$).

10

【0373】

工程C

(4-クロロスルホニル-2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

(2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル(5.0 g、22.4 mmol)を0のクロロスルホン酸(6.6 mL)に滴加した。添加後、混合物をゆっくり室温にあたたため、2時間攪拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、1時間攪拌し、ろ過し、固形生成物を水で洗浄し、減圧オーブンで一晩乾燥し、標題化合物(6.0 g、83.5%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

20

【0374】

工程D

(4-メルカプト-2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル

エタノール(4.4 mL)中の(4-クロロスルホニル-2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル(1.12 g、3.5 mmol)、スズ粉末(2.1 g)およびHCl(ジオキサン中4.0 M、4.4 mL)の混合物を4時間還流し、混合物を氷に注ぎ、メチレンクロライドで抽出した。有機層をまとめ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物を得、これを精製することなく次の工程で用いた。

30

【0375】

工程E

{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-2-プロピル-フェノキシ}-酢酸

アセトニトリル(2 mL)中の(4-メルカプト-2-プロピル-フェノキシ)-酢酸エチルエステル(127 mg、0.5 mmol)および4-クロロメチル-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール(131 mg、0.48 mmol)の混合物に、炭酸セシウム(326 mg、1 mmol)を加えた。室温にて4時間後、反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をまとめ、ブラインで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮した。残留物をTHF(2 mL)にとり、室温で2時間、水酸化リチウム(1 N、0.5 mL)で処理した。THFを蒸発させ、残留物を水(0.5 mL)で処理し、エーテルで抽出した。水層を5 N HClで酸性化し、エーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の生成物を逆相HPLCによって精製し、標題化合物(125 mg、53.7%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 0.7

50

9 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e: 466.07 (M⁺ + 1)。

【0376】

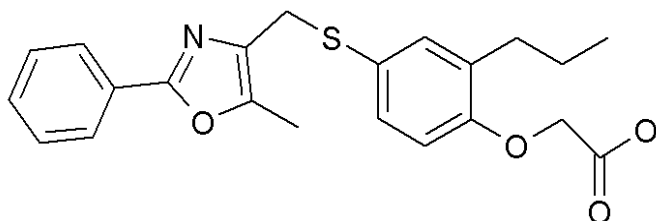
実質的に同様の様式で以下の化合物を作成した。

【0377】

実施例 4 1

[4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル) - 2 - プロピル - フェノキシ] - 酢酸

【化190】



10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/e 398.12 (M⁺ + 1)。

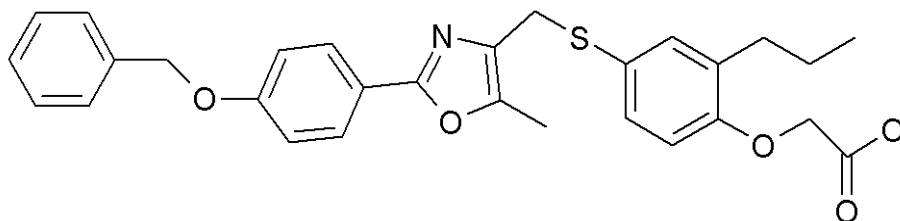
20

【0378】

実施例 4 2 A

{4 - [2 - (ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ} - 酢酸

【化191】



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.93 (br, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 7.16 - 7.08 (m, 4H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.8 Hz, 3H); MS (ES) m/e: 504.11 (M⁺ + 1)。

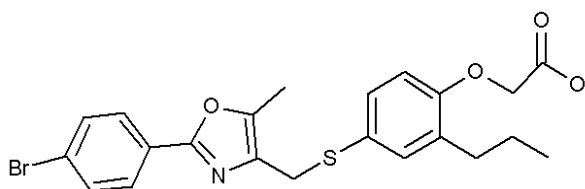
40

【0379】

実施例 4 2

{4 - [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - 2 - プロピル - フェノキシ} - 酢酸

【化192】



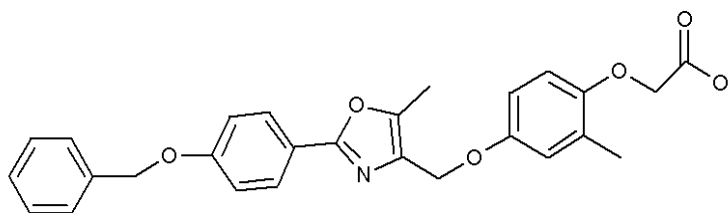
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 12.91 (br, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); MS (ES) m/e : 476.02 ($M^+ + 1$, ^{79}Br), 478.03 ($M^+ + 1$, ^{81}Br).

【0380】

実施例 43

{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメトキシ] - 2 - メチル - フェノキシ } - 酢酸

【化193】



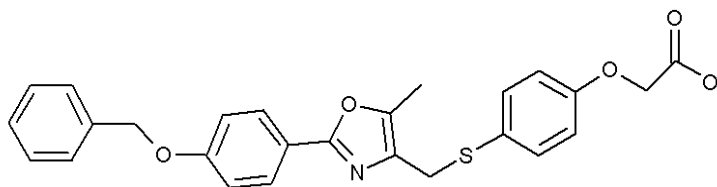
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 12.91 (br, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.29 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (ES) m/e : 460.2 ($M^+ + 1$).

【0381】

実施例 44

{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸

【化194】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 12.93 (br, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 - 7.25 (m, 7H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.99 (s, 3H); MS (ES) m/e : 462.09 ($M^+ + 1$).

【0382】

実施例 45

10

20

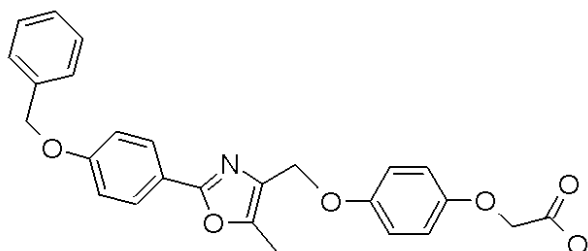
30

40

50

{ 4 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル
メトキシ] - フェノキシ } - 酢酸

【化 1 9 5】



10

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) 7 . 8 5 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 9 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 8 4 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 4 . 8 8 (s , 2 H) , 4 . 5 7 (s , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) ; M S (E S) m / e 4 4 6 . 2 ($M^+ + 1$) , 4 4 4 . 1 ($M^+ - 1$) 。

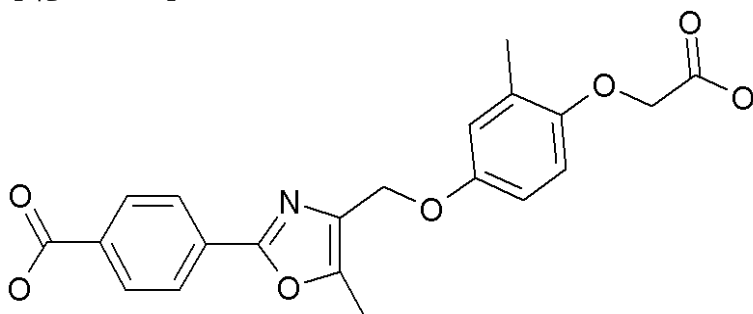
【 0 3 8 3 】

実施例 4 6

20

4 - [4 - (4 - カルボキシメトキシ - 3 - メチル - フェノキシメチル) - 5 - メチル - オキサゾール - 2 - イル] - 安息香酸

【化 1 9 6】



30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) 8 . 0 4 (s , 4 H) , 6 . 7 5 (m , 3 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (s , 2 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) ; E S M S m / e 3 9 8 . 2 ($M + H^+$, 1 0 0) 。

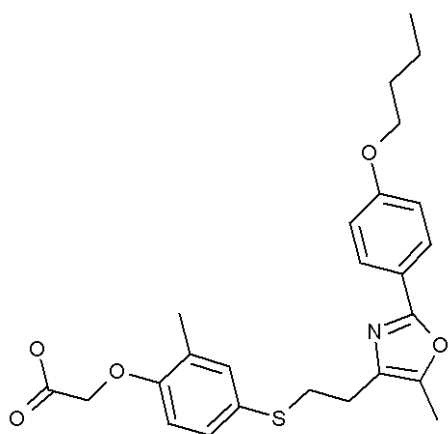
【 0 3 8 4 】

実施例 4 7

40

(4 - { 2 - [2 - (4 - ブトキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル] - エチルスルファニル } - 2 - メチル - フェノキシ) - 酢酸

【化 1 9 7】



10

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 0.918 (t, $J = 7.34\text{ Hz}$, 3H), $1.39 - 1.45$ (m, 2H), $1.65 - 1.76$ (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.09\text{ Hz}$, 2H), 3.10 (t, $J = 7.09\text{ Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J = 6.36\text{ Hz}$, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 8.31\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 9.18\text{ Hz}$, 2H), $7.13 - 7.17$ (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9.28\text{ Hz}$, 2H), 12.9 (br s, 1H); MS (ES , m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$: 456.2 ($\text{M}^+ + 1$), 454.1 ($\text{M}^+ - 1$).

20

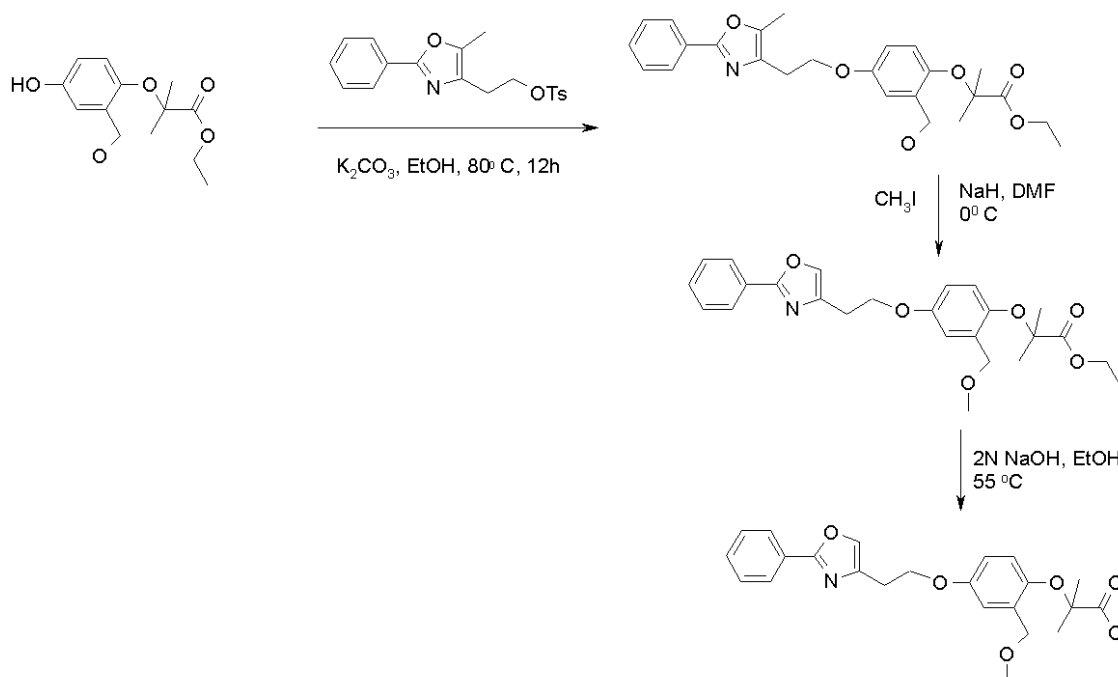
【0385】

実施例 48

手法 1

反応式 1

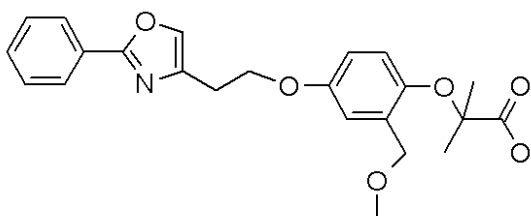
【化198】



30

40

【化199】



A .

2 - { 2 - ヒドロキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、25 mL 丸底フラスコに、トルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エチルエステル 0.77 g (2.17 mmol)、および 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル 0.5 g (1.97 mmol) (無水のエタノール 10 mL に溶解) を入れた。次いで、炭酸カリウム (325 メッシュ) 0.54 g (3.94 mmol) を加え、反応物を 80 で 12 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製の残留物を EtOAc 75 mL に溶解し、ブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で除去し、粗製の油状物を得た。2 mm 順相シリカゲルプレートを用いた放射状クロマトグラフィーを用いてこの粗製の残留物を精製し、段階的グラジエントの 5 : 95 EtOAc : Hex ~ 35 : 65 EtOAc : Hex で溶出させ、無色の油状物 (0.17 g、20%) を得た。MS (ES) m / e 452 (M + 1)。

【 0386 】

B .

2 - { 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、15 mL 丸底フラスコに、無水の DMF 1 mL 中に溶解した 2 - { 2 - ヒドロキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル 0.075 g (0.17 mmol) を入れ、次いでメチルヨウダイド 0.16 mL (1.7 mmol) を加えた。反応溶液を氷浴中で冷却し、NaH 0.014 g (0.34 mmol) で処理した。この反応物を 2 時間冷却撹拌した。次いで反応物を EtOAc 6 mL およびブライン 10 mL に注ぎ、希硫酸を用いて酸性化した。有機層を分離して取り出し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で除去して、粗製の油状物を得た。1 mm 順相シリカゲルプレートを用いた放射状クロマトグラフィーを用いて、この粗製油状物を精製し、15 : 85 EtOAc : Hex で溶出させ、無色の油状物 (0.039 g、51%) を得た。MS (ES) m / e 454 (M + 1)。

【 0387 】

C .

2 - { 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

25 mL 丸底フラスコに、エタノール 2 mL に溶解した 2 - { 2 - メトキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル 0.039 g (0.087 mmol) を入れ、次いで 2 N NaOH 0.22 mL (0.44 mmol) を添加した。この溶液を 55 で 1 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を EtOAc 10 mL およびブライン 5 mL にとり、1 N HCl を用いて酸性化し、白色固形物 (0.024 g、66%) を得た。MS (ES) m / e 426 (M + 1)。

【 0388 】

また以下の化合物をこの手法により製造した：

【 0389 】

10

20

30

40

50

実施例 49

2 - { 2 - ベンジルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

MS (ES) m / e 530 (M + 1) 。

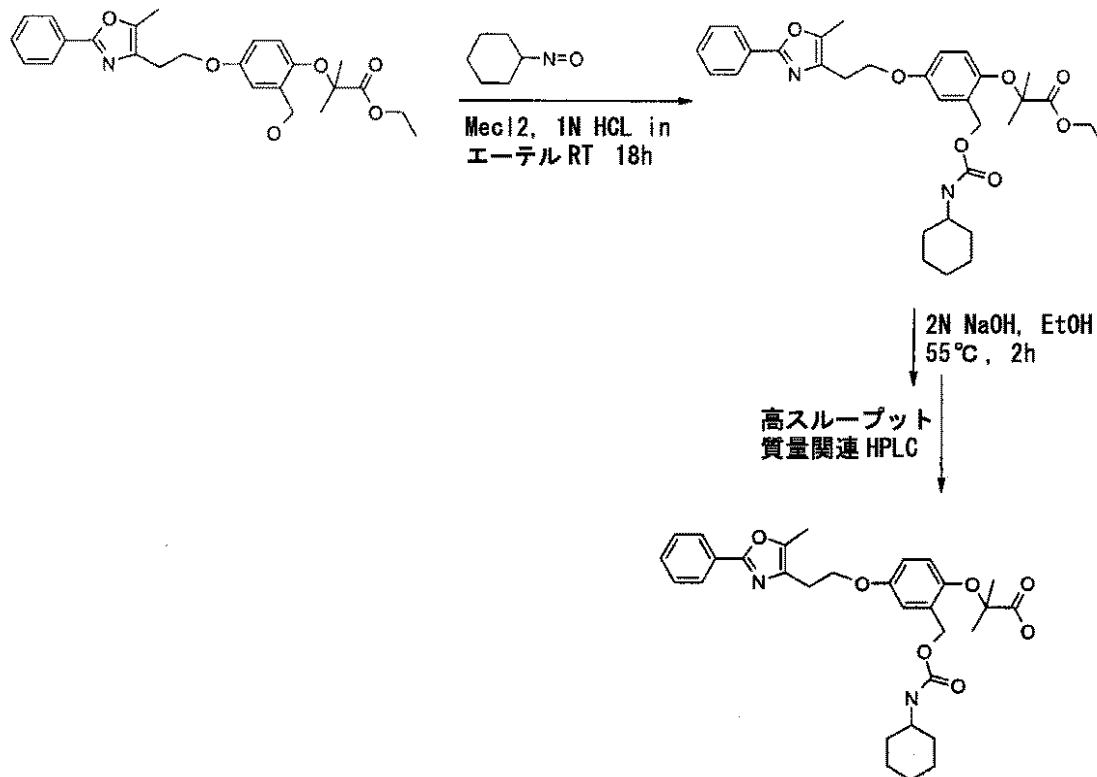
【 0390 】

実施例 50

手法 2

反応式 2

【 化 200 】

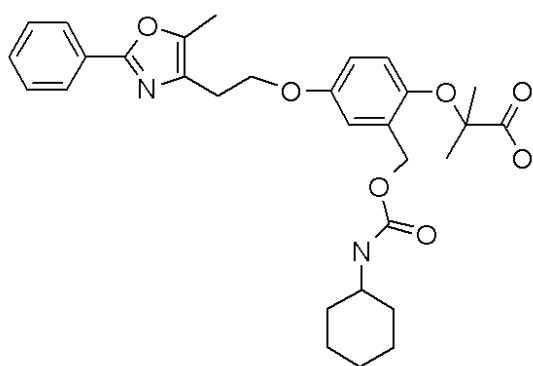


10

20

30

【 化 201 】



40

A .

3 - { 2 - シクロヘキシルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェニル } プロピオン酸エチルエステル

N₂ 下、15 mL 丸底フラスコに、2 - { 2 - ヒドロキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル 0.075 g (0.17 mmol)、およびシクロヘキシルイソシアネート 0.13 mL (1.0 mmol) (無水の MeCl₂ 0.5 mL に溶解) を入れ、次いでエーテル中の 1.0 N HCl 0.086 mL (0.086 mmol) を加えた。この反応物を室温で 18 時間攪拌した。次いで反応物を MeCl₂ 10 mL で希釈

50

し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で除去し、粗製の油状物0.10 gを得、これを次の工程で直接用いた。 $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 564(\text{M}+1)$ 。

【0391】

B.

3 - { 2 - シクロヘキシルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェニル } プロピオン酸

15 mL 丸底フラスコに、エタノール2 mL中に溶解した3 - { 2 - シクロヘキシルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェニル } プロピオン酸エチルエステル0.10 g (0.17 mmol)を入れた。次いでこの溶液を2 N NaOH 0.48 mL (0.96 mmol)で処理し、次いで55
10
で2時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、この粗製の残留物を EtOAc 20 mLおよびブライン10 mLにとり、5 N HCl 1 mLで酸性化した。水層を廃棄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で除去した。粗製の残留物を質量関連 (mass - directed) HPLC精製に付し、白色固形物 (0.058 g、63%)を得た。
 $\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 537(\text{M}+1)$ 。

【0392】

また以下の化合物をこの手法により製造した：

【0393】

実施例 5 1

2 - { 2 - イソプロピルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェ
20
ニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

$\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 497(\text{M}+1)$ 。

【0394】

実施例 5 2

2 - { 2 - ベンジルカルバモイルオキシメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

$\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 545(\text{M}+1)$ 。

【0395】

実施例 5 3

2 - { 2 - (4 - フルオロベンジルカルバモイルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチ
30
ル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピ
オン酸

$\text{MS}(\text{ES})\text{m/e } 563(\text{M}+1)$ 。

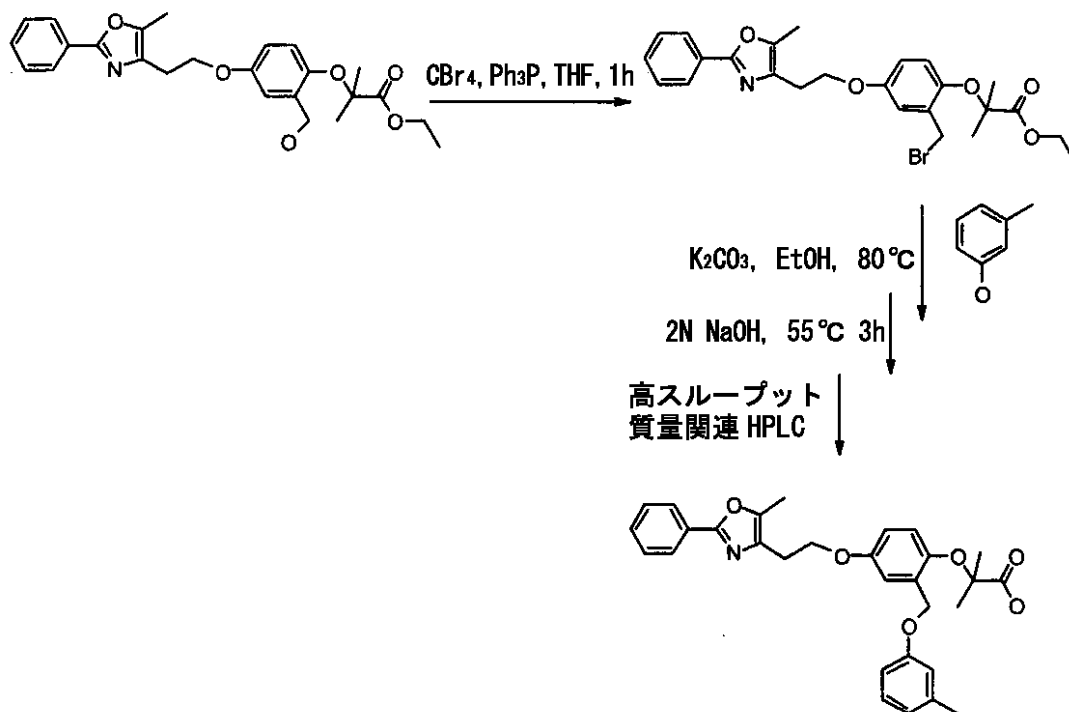
【0396】

実施例 5 4

手法 3

反応式 3

【化 2 0 2】



10

20

以下の実施例は、DynaVac カルセルを用いる、アナログの平行合成に関する一般的手法を例示するものである。スクリュウキャップおよび窒素入口を備えた 50 mL ガラス試験管に、2 - { 2 - プロモメチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸エチルエステル (0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 8 0 m m o l) 、 および m - クレゾール 0 . 0 1 2 m L (0 . 1 2 m m o l) (無水のエタノール 1 m L に溶解) を入れ、次いで粉末化した炭酸セシウム (3 2 5 メッシュ) (0 . 0 2 2 g 、 0 . 1 6 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 で 4 時間加熱した。反応物の MS 分析により、2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 2 - m - トリルオキシメチルフェノキシ } プロピオン酸エチルエステル、MS (ES) m / e 5 3 0 (M + 1) の形成が示された。次いで 5 N NaOH 0 . 4 m L を加え、反応物を 5 5 で 3 時間加熱した。減圧下でエタノールを除去し、残留物を 5 N HCl 0 . 7 5 m L および MeCl₂ 1 m L で処理し、3 m L ChemElute カラムに注ぎ、水層を除去した。カラムに UV 活性が残留しなくなるまで、このカラムをさらなる MeCl₂ で溶出させた。溶媒を減圧下で除去した。粗製の残留物を質量関連逆相 HPLC によって精製し、2 - { 2 - プロモエチル - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸、MS (ES) m / e 5 0 2 (M + 1) を得た。

30

【 0 3 9 7 】

また以下の化合物をこの手法により製造した：

40

【 0 3 9 8 】

実施例 5 5

2 - { 2 - (4 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸
MS (ES) m / e 5 0 6 (M + 1) 。

【 0 3 9 9 】

実施例 5 6

2 - { 2 - (3 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸
MS (ES) m / e 5 0 6 (M + 1) 。

50

【 0 4 0 0 】

実施例 5 7

2 - { 2 - (2 - フルオロフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

MS (ES) m / e 5 0 6 (M + 1) 。

【 0 4 0 1 】

実施例 5 8

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エ
トキシ] - 2 - p - トリルオキシメチルフェノキシ } プロピオン酸

MS (ES) m / e 5 0 2 (M + 1) 。

10

【 0 4 0 2 】

実施例 5 9

2 - メチル - 2 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エ
トキシ] - 2 - o - トリルオキシメチルフェノキシ } プロピオン酸

MS (ES) m / e 5 0 2 (M + 1) 。

【 0 4 0 3 】

実施例 6 0

2 - { 2 - (4 - メトキシフェノキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル
オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

MS (ES) m / e 5 1 8 (M + 1) 。

20

【 0 4 0 4 】

実施例 6 1

2 - メチル - 2 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エ
トキシ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシメチル) フェノキシ] プロピオン酸

MS (ES) m / e 5 5 6 (M + 1) 。

【 0 4 0 5 】

実施例 6 2

2 - { 2 - (ビフェニル - 2 - イルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェ
ニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

MS (ES) m / e 5 6 4 (M + 1) 。

30

【 0 4 0 6 】

実施例 6 3

2 - { 2 - (ビフェニル - 4 - イルオキシメチル) - 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェ
ニルオキサゾール - 4 - イル) エトキシ] フェノキシ } - 2 - メチルプロピオン酸

MS (ES) m / e 5 6 4 (M + 1) 。

【 0 4 0 7 】

結合および同時トランスフェクション実験

以下に詳述する手法により、PPAR および PPAR レセプターの調製における化合
物のインビトロ効力を測定した。DNA 依存結合 (ABCD 結合) は PPAR レセプター
とともに SPA 技術を用いて行った。トリチウムラベルされた PPAR および PPAR

40

アゴニストを、本発明化合物に関する置換曲線および IC₅₀ 値作成のための放射性リ
ガンドとして用いた。同時トランスフェクションアッセイは CV - 1 細胞にて行った。レ
ポータープラスミドは、ルシフェラーゼレポーター cDNA の上流に、アシル CoA オキ
シダーゼ (AOX) PPRE および TK プロモーターを含有していた。適当な PPARs
および RXR は、CMV プロモーターを含有するプラスミドを用いて構成的に発現され
た。PPAR および PPAR に関して、CV - 1 細胞の内因性 PPAR による干渉
が問題であった。この干渉を排除するために、トランスフェクトされた PPAR の DNA
結合ドメインが GAL4 のドメインで置換され、GAL4 応答因子が AOX PPRE の
代わりに用いられる GAL4 キメラ系を用いた。同時トランスフェクション効率は PPA
R アゴニストおよび PPAR アゴニスト参照分子と比較して測定した。効力は、濃度

50

応答曲線に対するコンピュータフィッティングにより、場合により単一の高濃度アゴニスト（ $10\ \mu\text{M}$ ）にて測定した。PPARs以外のレセプターとの、結合または同時トランスフェクション実験では、その特定レセプターに関して、適当なリガンド、レセプター、レポーター構築物、などを用いて行った。

【0408】

これらの実験を行い、本発明化合物の、種々の各転写因子、特にh u P P A R （ “ h u ” は “ h u m a n ” を意味する）およびh u P P A R への結合能および/またはその活性化能を評価した。これらの実験は、本発明化合物の効力および選択性に関するインビトロデータを提供する。さらに本発明化合物に関する結合および同時トランスフェクションデータを、h u P P A R またはh u P P A R のいずれかにて作用する市場の化合物に関する対応するデータと比較した。

10

【0409】

本発明の代表的化合物に関する結合および同時トランスフェクションデータを参照化合物に関する対応するデータと比較する（表I I）。

表I I

	huPPAR α		huPPAR γ	
実施例	IC ₅₀ (nM)	CTF Eff.(%)	IC ₅₀ (nM)	CTF Eff.(%)
1	1677	72	2127	69
6	535	80	268	71
9A	75	82	180	60
12	31	68	219	66
12A	233	74	102	170
13	25	73	420	109
21	401	78	627	85
24	624	73	239	94
26	3277	35	1151	52
26A	79	75	102	74
27A	113	95	49	63
30A	189	80	78	92
30C	259	67	148	63
30J	82	90	83	50
31F	30	70	10	51
32	50	82	42	80
37	294	91	172	60
38	254	80	81	65
39C	49	96	14	91
39I	182	91	86	85
39N	65	102	173	51
トログリタゾン	94,500	0	1180	80
フェンフィリン酸	68,000	16	125,000	0

10

20

30

40

【 0 4 1 0 】

Hu apo A I トランスジェニックマウスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールレベルの評価

ヒト apo A I に関してトランスジェニックである 5 ~ 6 週齢の雄性マウス [C 5 7 B l / 6 - t g n (a p o a 1) 1 r u b , J a c k s o n L a b o r a t o r y , B a r H a r b o r , M E] をケージ当たり 5 匹飼育し、すべての時間にえさ (P u r i n a 5 0 0 1) および水を手入可能にした。2 週間の順化期間後、耳のノッチにより

50

動物を個別に同定し、体重を測定し、体重に基づいて群に分けた。次の朝に開始し、経口胃管栄養法により7日間、20ゲージ、1 1 / 2 湾曲使い捨てフィーディングニードル (P o p p e r & S o n s) を用い、マウスに毎日投与した。処置は試験化合物 (3 0 m g / k g) 、ポジティブコントロール (フェノフィブラート (f e n o f i b r a t e) 、 1 0 0 m g) またはビヒクル [1 % カルボキシメチルセルロース (w / v) / 0 . 2 5 % T w e e n 8 0 (w / v) ; 0 . 2 m L / マウス] であった。7日の終了前に、マウスの体重を測定し、投与した。投与の3時間後、イソフルラン (2 ~ 4 % ; A b b o t t L a b o r a t o r i e s , C h i c a g o , I L) の吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺により血液を得た。全血を血清分離管 (V a c u t a i n e r S S T) に移し、氷上で冷却し、凝血させた。4 で遠心分離して血清を得、インライン検出系と組み合わせた高速タンパク質液体クロマトグラフィー (F P L C) によってトリグリセリド、トータルコレステロール、化合物量、および血清リポタンパク質プロファイルに関する分析を行うまで凍結した。頸部脱臼により犠牲にした後、肝臓、心臓および精巣上体脂肪床を切除し、重量測定した。

10

【 0 4 1 1 】

ビヒクルを投与した動物は、60 ~ 80 m g / d l の平均グリセリド値を有し、これはポジティブコントロールフェノフィブラートにより減少した (3 3 ~ 5 8 m g / d l (3 7 % 平均減少)) 。ビヒクルを投与した動物は平均トータル血清コレステロール値 1 4 0 ~ 1 8 0 m g / d l を有し、これはフェノフィブラートにより増大した (1 9 0 - 2 8 0 m g / d l (4 1 % 平均増大)) 。本発明化合物を服用した動物に関するトリグリセリド血清レベルは表3にm g / d l 単位で報告されている。F P L C 分析に付された場合、ビヒクル処置 h u a p o A I トランスジェニックマウスからプールされた血清は高密度リポタンパク質コレステロール (H D L c) ピーク領域を有し、これは 4 7 v - s e c ~ 6 2 v - s e c の範囲であった。フェノフィブラートはH D L c 量を増大させた (6 8 - 9 6 v - s e c (4 8 % 平均増大パーセント)) 。試験化合物は、曲線下領域の増大パーセントに関して、表4に記載のように報告される。

20

【 0 4 1 2 】

表 I I I

実施例	%トリグリセリド減少
1	79.2
3	66
6	35.4
9A	67.1
12	74.3
13	44.8
24	75
26	25.5
26A	35.9
27A	29.5
30A	51.8
30C	6.2
31A	-6.4
31F	35.7
37	29.9
38	39
39C	37.2

10

20

30

【0413】

表IV

実施例	%HDL c 増大
1	7 7
3	6 3
6	2 0
9 A	1 1 8
1 2	1 8 0
1 2 A	4 7
1 3	1 3 3
2 1	9
2 4	6 1
2 6	1 9
2 6 A	4 3
2 7 A	5 2
3 0 A	9 3
3 0 C	3 1
3 0 J	7 7
3 1 A	9 8
3 1 F	7 9
3 2	2 0
3 7	9 4
3 8	8 6
3 9 C	9 7
3 9 I	1 1
3 9 N	1 6

10

20

30

40

50

【 0 4 1 4 】

db / dbマウスにおけるグルコースレベルの評価

5 週齢の雄性糖尿病マウス [C 5 7 B l K s / j - m + / + L e p r (d b) , J a c k s o n L a b o r a t o r y , B a r H a r b o r , M E] をケージ (1 0 " X 2 0 " X 8 " 、ポプラ片を敷き詰めたもの) 当たり 6 匹飼育し、すべての時間にえさ (P u r i n a 5 0 1 5) および水を手入可能にした。2 週間の順化期間後、耳のノッチにより動物を個別に同定し、体重を測定し、初期グルコースレベルを測定するために尾部静脈から出血させた。各マウスをタオルに包み、メスで尾部の先端を切り、ペンチの端に平衡化したヘパリン処理キャピラリー管 (F i s h e r) に、尾部から血液を採取するこ

とによって、絶食していない動物から血液を集めた ($100\ \mu\text{L}$)。サンプルを、ゲルセパレーターを備えたヘパリン処理マイクロテイナー (VWR) に注ぎ、氷上に維持した。4

で遠心分離して血漿を得、直ちにグルコースを測定した。残りの血漿は、実験の完了時に、すべてのサンプル中のグルコースおよびトリグリセリドがアッセイされるまで凍結した。動物を初期グルコースレベルおよび体重に基づいて群分けした。次の朝に開始し、経口胃管栄養法により7日間、20ゲージ、11/2湾曲使い捨てフィーディングニードルを用い、マウスに毎日投与した。処置は試験化合物 (30 mg/kg)、ポジティブコントロール物質 (30 mg/kg) またはビヒクル [1% カルボキシメチルセルロース (w/v) / 0.25% Tween 80 (w/v) ; 0.3 mL/マウス] であった。

7日目に、マウスの体重を測定し、投与の3時間後に出血させた (尾部静脈)。7日目の投与の24時間後 (すなわち8日目) に、動物を再び出血させた (尾部静脈)。0日目、7日目、および8日目に意識のある動物から得たサンプルをグルコースに関してアッセイした。出血の24時間後、動物の体重を測定し、最後の投与を行った。8日目の投与3時間後に、イソフルランの吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺により血液を得た ($0.5 \sim 0.7\text{ mL}$)。全血を血清分離管に移し、氷上で冷却し、凝血させた。4で遠心分離して血清を得、化合物レベルに関する分析を行うまで凍結した。頸部脱臼により犠牲にした後、肝臓、心臓および精巣上体脂肪床を切除し、重量測定した。

【0415】

ビヒクルを投与した動物は、平均トリグリセリド値 $170 \sim 230\text{ mg/dL}$ を有し、これはポジティブPPAR コントロールによって減少した ($70 \sim 120\text{ mg/dL}$ (50% 平均減少))。雄性db/dbマウスは高血糖症であり (処置7日目の平均グルコース $680 \sim 730\text{ mg/dL}$)、細身の動物は $190 \sim 230\text{ mg/dL}$ の範囲の平均グルコースレベルを有した。ポジティブコントロール物質での処置は有意にグルコースを減少させた ($350 \sim 550\text{ mg/dL}$ (正常化への56% 平均減少))。試験化合物は、グルコース正常化に関して、表5に報告されている (すなわち、100% 正常化とは、細身の値から逸脱しない処置db/dbマウスにおけるグルコースレベルであろう)。

【0416】

市販の試薬 (Sigma #315-500) を用い、グルコースを比色定量により測定した。製造元にしたがって、手法を公開されている仕事 (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. Clin Chem, 20:470-5 (1974) および Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956).) から修飾する; これは、Trinder によって最初に報告された色反応 (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, 6:24 (1969)) とカップリングされた、各モルの分析物に関する1モルの過酸化水素の放出に応じるものである。生産された色素の吸光度はサンプル中の分析物と線形関連する。実験室にて96ウェル形式で使用するためにアッセイをさらに修飾した。標準物 (グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、Sigma #339-11, Sigma #16-11, および Sigma #CC0534)、定性的コントロール血漿 (Sigma #A2034)、およびサンプル (2または $5\ \mu\text{L}$ / ウェル) を、 $200\ \mu\text{L}$ 試薬を用いて2回測定した。さらなる一定量のサンプルを、第三のウェルにピペットし、水 $200\ \mu\text{L}$ で希釈し、各試料に関するブランクを提供した。プレートを、プレートシェーカー (DPC Micormix 5) にて室温でインキュベート (グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、18、15、および10分間) し、プレートリーダー (Wallac Victor 1420) にて 500 nm (グルコースおよびトータルコレステロール) または 540 nm (トリグリセリド) で吸光度を読みとった

。サンプル吸光度を標準曲線と比較した（グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、100～800、10～500、および100～400 mg/dl）。定性的コントロールサンプルに関する値は常に予測される範囲内であり、サンプルに関する変化率は10%より少なかった。実験のすべてのサンプルは、アッセイ間変化を最少にするために、同時にアッセイした。

【0417】

血清リポタンパク質を分離し、コレステロールをインライン検出系にて定量した。サンプルを Superose（登録商標）6HR 10/30 サイズ排出カラム（Amersham Pharmacia Biotech）にアプライし、リン酸バッファー塩類溶液 - EDTAで0.5 mL/分で溶出させた。コレステロール試薬（Roche Diagnostics Chol/HP 704036）を、T-コネクションを介して、カラム流出液と0.16 mL/分で混合し、混合物を、37℃水浴に浸された15 m x 0.5 mm i.d. 結合チュービング反応器に通した。コレステロール不存在下で生成した着色生成物をフローストリーム中505 nmでモニターし、収集および分析用に、モニターからのアナログボルト数をデジタル信号に変換した。コレステロール濃度の変化に対応するボルト数の変化を時間に対してプロットし、VLDL、LDLおよびHDLの溶出に対応する曲線下領域を Perkin Elmer Turbochrome ソフトウェアを用いて計算した。

10

【0418】

表 V

20

実施例	グルコース正常化%
1	3 8
6	6 5
9 A	8 6
1 2	1 0 1
1 2 A	5 1
1 3	6 5
2 1	2 3
2 4	7 2
2 6	4 2
2 6 A	7 7
2 7 A	6 2
3 0 A	7 6
3 0 C	4 8
3 0 J	5 8
3 1 A	1 9
3 1 F	7 7
3 2	4 7
3 7	5 6
3 8	3 8
3 9 C	6 2
3 9 I	2 6
3 9 N	3 7

10

20

30

40

【 0 4 1 9 】

同等物

本発明は、その好ましい態様に関して具体的に示され、記載されているが、請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、これに、形式および詳細の種々の変化を施すことができることが当業者には理解されよう。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/18355 A1(51) International Patent Classification: C07D 263/32,
413/04, A61K 31/421, 31/422, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/US01/23615

(22) International Filing Date: 23 August 2001 (23.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/227,253 23 August 2000 (23.08.2000) US

(71) Applicant for all designated States except US: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US], Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (*national*): AF, AG, AI, AM, AU, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EG (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SL, SK, SK (utility model), ST, TH, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UZ, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: *AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MY, NZ, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW*. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UZ, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants for US only: **BROOKS, Dawn**, Alisa [US/US], 6916 Elise Court, Indianapolis, IN 46220 (US); **CONNOR, Scott Eugene** [US/US], 1246 Willow Bend, Elizabethtown, TN 47212 (US); **DOMINIANNI, Samuel, James**, [US/US], 7873 Clearwater Cove Drive, Indianapolis, IN 46240 (US); **GODFREY, Alexander, Glenn** [US/US], 176 Innishbrook Trail, Greenwood, IN 46142 (US); **GOSNETT, Lann, Stacy** [US/US], 5635 North Rural Street, Indianapolis, IN 46220 (US); **RITO, Christopher, John** [US/US], 6520 New Harmony Road, Martinsville, IN 46151 (US); **TRIPP, Allie, Edward** [US/US], 219 Hyrka Street, Indianapolis, IN 46317 (US); **WARSHAWSKY, Alan, M.** [US/US], 13828 Spring Mill Pond Circle, Carmel, IN 46032 (US); **WINNEROSKI, Leonard, Larry** [US/US], 557 Covered Bridge Road, Greenwood, IN 46142 (US); **ZHU, Guoxin** [CN/US], 9972 Parkshore Drive, Noblesville, IN 46060 (US).

(74) Agents: **VORNDRAN-JONES, MaCharri et al.**, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

WO 02/18355 A1

(54) Title: OXAZOLYL-ARYLOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR AGONISTS

(57) Abstract: Compounds represented by the following structural formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein R1 is an unsubstituted or substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-alkyl, heteroaryl-alkyl or cycloalkyl-alkyl, R2 is H, alkyl or haloalkyl, the polymethylene chain (T), is saturated or may contain a carbon-carbon double bond, while n is 2, 3, 4, W is O or S, Y is an unsubstituted or substituted phenylene, naphthylene or 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthylene, R3 is H, alkyl or haloalkyl, R4 is H, alkyl, haloalkyl or a substituted or unsubstituted benzyl, are useful for modulating a peroxisome proliferator activated receptor, particularly in the treatment of diabetes mellitus.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 1 -

OXAZOLYL-ARYLOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR AGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are members of the nuclear hormone receptor super family, which are ligand-activated transcription factors regulating gene expression. Various subtypes of PPARs have been discovered. These include PPAR α , PPAR γ and PPAR δ .

10 The PPAR α receptor subtypes are reported to be activated by medium and long-chain fatty acids. They are involved in stimulating beta-oxidation of fatty acids and with the activity of fibrates which reportedly produce a substantial reduction in plasma triglycerides and moderate
15 reduction in low density lipoprotein (LDL) cholesterol. The PPAR γ receptor subtypes are reportedly involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver.

20

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 2 -

Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose to glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type I diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type II Diabetes" or "non-insulin dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes which is due to a profound resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. When these cells become desensitized to insulin, the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and hyperinsulemia results. Hyperinsulemia is associated with hypertension and elevated body weight. Since insulin is involved in promoting the cellular uptake of glucose, amino acids and triglycerides from the blood by insulin sensitive cells, insulin insensitivity can result in elevated levels of triglycerides and LDL which are risk factors in cardiovascular diseases. The constellation of symptoms which includes hyperinsulemia combined with hypertension, elevated body weight, elevated triglycerides and elevated LDL is known as Syndrome X.

Current treatment for diabetes mellitus generally first involves treatment with diet and exercise. However, compliance can be poor and as the disease progresses treatment with hypoglycemics, typically sulfonylureas, is

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 3 -

often necessary. Sulfonylureas stimulate the β cells of the liver to secrete more insulin. However, the response of the β cells eventually fails and treatment with insulin injection is necessary. In addition, both sulfonylurea treatment and insulin injection have the life threatening side effect of hypoglycemic coma. Therefore, patients using these treatments must carefully control dosage.

Thiazolidinediones are a class of compounds which have been shown to increase the sensitivity of insulin sensitive cells. Increasing insulin sensitivity rather than the amount of insulin in the blood reduces the likelihood of hypoglycemic coma. Thiazolidinediones have been shown to increase insulin sensitivity by binding to PPAR γ receptors. However, side effects associated with treatment with thiazolidinediones include weight gain, and, for troglitazone, liver toxicity.

PPAR α and PPAR γ receptors have been implicated in diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity, and gastrointestinal disease, such as, inflammatory bowel disease. There exists a need for new pharmaceutical agents which modulate these receptors to prevent, treat and/or alleviate these diseases or conditions while ameliorating side effects of current treatments.

WO 02/18355

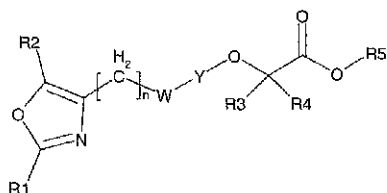
PCT/US01/22615

- 4 -

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds represented by Structural Formula I and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

5



Structural Formula I

In Structural Formula I, R1 is an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl, heteroaryl-C1-C4 alkyl or cycloalkyl-C1-C4 alkyl. R2 is H, C1-C4 alkyl or C1-C4

haloalkyl. The polymethylene chain, $\left[\text{CH}_2 \right]_n$, is saturated or may contain a carbon-carbon double bond, while n is 2, 3, or 4. W is O or S. Y is an unsubstituted or substituted group selected from phenylene, naphthylene or 1,2,3,4 tetrahydronaphthylene. R3 is H, C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl. R4 is H, C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl. However, when R3 and R4 are H, R2 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl. R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl.

In one embodiment, the present invention also relates to pharmaceutical compositions which comprising at least one

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 5 -

compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 In another embodiment, the present invention relates to a method of modulating a peroxisome proliferator activated receptor by contacting the receptor with at least one compound represented by Structural Formula I, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof

10 In a further embodiment, the present invention relates to a method of making a compound represented by Structural Formula I.

The compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof are believed to be effective in treating Syndrome X, Type II diabetes, hyperglycemia, hyperlipidemia, obesity, coagulopathy, hypertension, atherosclerosis, and other disorders related to Syndrome X and cardiovascular diseases because they lower one or more of the following in mammals:

15 glucose, insulin, triglycerides, fatty acids and/or cholesterol. In addition, the compounds exhibit fewer side effects than compounds currently used to treat these conditions.

20

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 6 -

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms used to describe the instant invention have the following meanings herein.

As used herein, alkyl groups include straight chained
5 or branched C1-C6 hydrocarbons, which are saturated or unsaturated.

Cycloalkyl groups, as used herein, include C3-C8 hydrocarbons, which are partially or completely saturated.

As used herein, aryl groups include carbocyclic
10 aromatic ring systems (e.g. phenyl), fused polycyclic aromatic ring systems (e.g. naphthyl and anthracenyl) and aromatic ring systems fused to carbocyclic non-aromatic ring systems (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl).

Heteroaryl groups, as used herein, is an aromatic ring
15 system having at least one heteroatom such as nitrogen, sulfur or oxygen. Heteroaryl groups include thienyl (also referred to herein as "thiophenyl"), pyridyl, pyrrolyl, benzofuranyl, isoxazolyl, and pyrimidinyl.

An aryl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is an aryl
20 substituent that is linked to a compound by a saturated or unsaturated alkyl group having from one to four carbon atoms.

A heteroaryl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is a
heteroaryl substituent that is linked to a compound by a
25 saturated or unsaturated alkyl group having from one to four carbon atoms.

A cycloalkyl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is a
cycloalkyl substituent that is linked to a compound by a
saturated or unsaturated alkyl group having from one to four
30 carbon atoms.

An aminoalkyl group is an alkyl group having from one to six carbon atoms which is substituted with at least one

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 7 -

amine represented by -NR₁NR₂ in which each R₁ and R₂ are, independently, a C1-C6 alkyl or both R₁ and R₂ taken together with the nitrogen to which they are attached form a five or six membered heterocycloalkyl.

- 5 A heterocycloalkyl is a non-aromatic ring which contains one or more oxygen, nitrogen or sulfur (e.g., morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, and thiomorpholine). The preferred heterocycloalkyl group is morpholine.
- 10 Substituents for aryl, heteroaryl and cycloalkyl groups include halo, hydroxy, carboxy, saturated or unsaturated C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, cyano, carbamoyl, dioxaborolan-2-yl, benzoyl, or a substituted or unsubstituted group selected from aryl-C1-C4-
- 15 alkyl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy or heterocycloalkoxy. Substituents for heteroaryl groups further include biphenyl. Preferred substituents for aryl are independently selected from CF₃, carboxy, saturated or unsaturated C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy,
- 20 cyano, carbamoyl, dioxaborolan-2-yl, benzoyl, or a substituted or unsubstituted group selected from aryl-C1-C4-alkyl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy or heterocycloalkoxy.

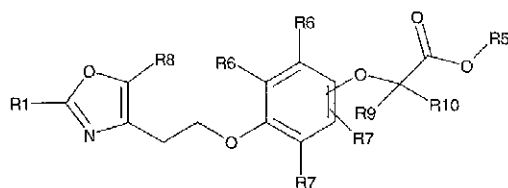
- Substituents for the phenylene, naphthylene or 1,2,3,4
- 25 tetrahydronaphthylene groups include halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl.

- Preferably, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a
- 30 structure represented by Structural Formula II:

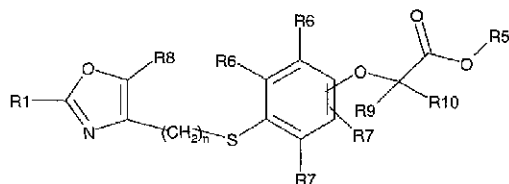
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 8 -

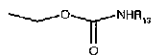


Structural Formula IIa:



5 Structural Formula II and IIa

In Structural Formula II and IIa, R1 and R5 are as defined for Structural Formula I. R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl or C1-C6alkoxybenzyl, C1-C6alkoxyaryl or a group of the



formula . R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl. R9 is C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl. R10 is

WO 02/18355

PCT/US01/22615

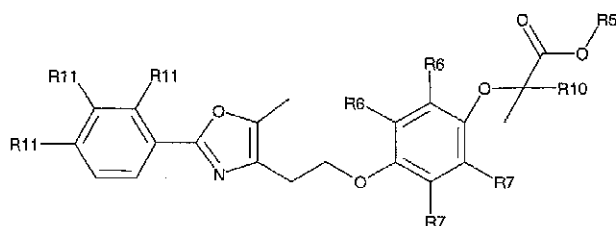
- 9 -

C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl. R13 is selected from the group consisting of benzyl, substituted benzyl, C1-C6 cycloalkyl, C1-C6 alkyl.

- 5 Substituents for benzyl include, for example, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkyloxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy or phenyl.

Examples of compounds having Structural Formula II include, for instance, the compounds described in Examples 1-2, 6-7, 9-32, 37-39HH and Examples 45, 46, 48-63. Examples of compounds having structural Formula IIa include, for instance, the compounds described in Examples 40, 41, 42, 43, 44 and 47.

- More preferably, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a structure represented by Structural Formula III:



20

Structural Formula III

- In Structural Formula III, R5, R6, R7 and R10 are as defined for Structural Formulas I and II while R11 is halo, hydroxy, carboxy, saturated or unsaturated C1-C4 alkyl, C1-

25

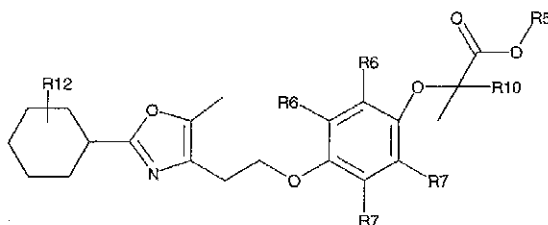
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 10 -

C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, cyano, carbamoyl, dioxaborolan-2-yl, benzoyl, or a substituted or unsubstituted group selected from aryl-C1-C4-alkyl, aryloxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy or heterocyclo-oxy.

5 In another preferred embodiment, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a structure represented by Structural Formula IV:



10 Structural Formula IV

In Structural Formula IV, R5, R6, R7 and R10 are as defined for Structural Formulas I and II while R12, which is a substituent at the 1, 2, 3 or 4 carbon position of the cyclohexyl, is H, aryl or C1-C4 alkyl.

15 The compounds of Structural Formula I may contain one or more chiral centers, and exist in different optically active forms. When compounds of Structural Formula I contain one chiral center, the compounds exist in two enantiomeric forms and the present invention includes both enantiomers and mixtures of enantiomers, such as racemic mixtures. The enantiomers may be resolved by methods known to those skilled in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated, for example, by crystallization; formation of diastereoisomeric

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 11 -

derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired enantiomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, specific enantiomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one enantiomer into the other by asymmetric transformation.

When a compound represented by Structural Formula I has more than one chiral substituent it may exist in diastereoisomeric forms. The diastereoisomeric pairs may be separated by methods known to those skilled in the art, for example chromatography or crystallization and the individual enantiomers within each pair may be separated as described above. The present invention includes each diastereoisomer of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

Certain compounds of Structural Formula I may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present invention includes each conformational isomer of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 12 -

Certain compounds of Structural Formula I may exist in zwitterionic form and the present invention includes each zwitterionic form of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

5 Certain compounds of Structural Formula I and their salts may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds represented by Structural Formula I form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of Structural Formula I under different
10 conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating
15 or melting a compound of Structural Formula I followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe nmr spectroscopy, ir spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

20 Certain compounds of Structural Formula I and their salts may exist in more than one crystal form and the present invention includes each crystal form and mixtures thereof.

 Certain compounds of Structural Formula I and their
25 salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and the present invention includes each solvate and mixtures thereof.

 'Pharmaceutically-acceptable salt' refers to salts of the compounds of the Structural Formula I which are
30 substantially non-toxic to mammals. Typical pharmaceutically-acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 13 -

invention with a mineral or organic acid or an organic or inorganic base. Such salts are known as base addition salts, respectively. It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of this invention is not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmaceutically-acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole.

By virtue of its acidic moiety, a compound of Structural Formula I forms salts with pharmaceutically acceptable bases. Some examples of base addition salts include metal salts such as aluminum; alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium; and alkaline earth metal salts such as calcium, magnesium, ammonium, or substituted ammonium salts. Examples of substituted ammonium salts include, for instance, those with lower alkylamines such as trimethylamine, triethylamine; hydroxyalkylamines such as 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine or dibenzylpiperidine, N-benzyl- β -phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydro-abietylamine, glucamine, N-methylglucamine; bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline; and salts of basic amino acids such as lysine and arginine.

Examples of inorganic bases include, without limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 14 -

Compounds of Structural Formula I, which are substituted with a basic group, may exist as salts with pharmaceutically acceptable acids. The present invention includes such salts. Examples of such salts include

5 hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, methanesulfonates, nitrates, maleates, acetates, citrates, fumarates, tartrates [e.g. (+)-tartrates, (-)-tartrates or mixtures thereof including racemic mixtures], succinates, benzoates and salts with amino acids such as glutamic acid.

10 These salts may be prepared by methods known to those skilled in the art.

Certain compounds of Structural Formula I and their salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and the present invention includes each solvate

15 and mixtures thereof.

Prodrugs are compounds of the present invention, which have chemically or metabolically cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention which are pharmaceutically active

20 in vivo. Prodrugs include acid derivatives well known to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple

25 aliphatic or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. In some cases it is desirable to prepare double ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkyl esters. Particularly preferred

30 esters as prodrugs are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, morpholinoethyl, and N,N-diethylglycolamido.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 15 -

Methyl ester prodrugs may be prepared by reaction of the acid form of a compound of Formula I in a medium such as methanol with an acid or base esterification catalyst (e.g., NaOH, H₂SO₄). Ethyl ester prodrugs are prepared in similar

5 fashion using ethanol in place of methanol.

Morpholinylethyl ester prodrugs may be prepared by reaction of the sodium salt of a compound of Structural Formula I (in a medium such as dimethylformamide) 4-(2-chloroethyl)morphine hydrochloride (available from Aldrich
10 Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA, Item No. C4,220-3).

The term, "active ingredient" means the compounds generically described by Structural Formula I as well as the salts, solvates, and prodrugs of such compounds.

The term "pharmaceutically acceptable" means that the
15 carrier, diluent, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the composition, and not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical compositions of the present invention are prepared by procedures known in the art using well known and readily
20 available ingredients.

"Preventing" refers to reducing the likelihood that the recipient will incur or develop any of the pathological conditions described herein.

"Treating" refers to mediating a disease or condition
25 and preventing, or mitigating, its further progression or ameliorate the symptoms associated with the disease or condition.

"Pharmaceutically-effective amount" means that amount of a compound, or of its salt, solvate, hydrate or prodrug
30 thereof, that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, or mammal. Such an amount can be

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 16 -

administered prophylactically to a patient thought to be susceptible to development of a disease or condition. Such amount when administered prophylactically to a patient can also be effective to prevent or lessen the severity of the mediated condition. Such an amount is intended to include an amount which is sufficient to modulate a PPAR receptor, such as a PPAR α or PPAR γ receptor, which mediate a disease or condition. Conditions mediated by PPAR α or PPAR γ receptors include diabetes mellitus, cardiovascular disease, Syndrome X, obesity and gastrointestinal disease.

A "mammal" is an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. The class Mammalia includes humans, monkeys, chimpanzees, gorillas, cattle, swine, horses, sheep, dogs, cats, mice, and rats.

Administration to a human is most preferred. The human to whom the compounds and compositions of the present invention are administered has a disease or condition in which control blood glucose levels are not adequately controlled without medical intervention, but wherein there is endogenous insulin present in the human's blood. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a chronic disease or condition characterized by the presence of insulin in the blood, even at levels above normal, but resistance or lack of sensitivity to insulin action at the tissues. The compounds and compositions of the present invention are also useful to treat acute or transient disorders in insulin sensitivity, such as sometimes occur following surgery, trauma, myocardial infarction, and the like. The compounds and compositions of the present invention are also useful for lowering serum triglyceride levels. Elevated triglyceride level, whether caused by

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 17 -

genetic predisposition or by a high fat diet, is a risk factor for the development of heart disease, stroke, and circulatory system disorders and diseases. The physician of ordinary skill will know how to identify humans who will benefit from administration of the compounds and compositions of the present invention.

The present invention further provides a method for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycemia in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic amount of a compound of the general formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof to a hyperglycemic human or non-human mammal in need thereof.

They are useful as therapeutic substances in preventing or treating Syndrome X, diabetes mellitus and related endocrine and cardiovascular disorders and diseases in human or non-human animals.

The invention also relates to the use of a compound of Formula I as described above, for the manufacture of a medicament for treating a PPAR α or PPAR γ mediated condition, separately or in combination.

A therapeutically effective amount of a compound of Structural Formula I can be used for the preparation of a medicament useful for treating Syndrome X, diabetes, treating obesity, lowering tryglyceride levels, raising the plasma level of high density lipoprotein, and for treating, preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, and for preventing or reducing the risk of having a first or subsequent atherosclerotic disease event in mammals, particularly in humans. In general, a

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 18 -

therapeutically effective amount of a compound of the present invention (1) typically reduces serum glucose levels, or more specifically HbA_{1c}, of a patient by about 0.7% or more; (2) typically reduces serum triglyceride levels of a patient by about 20% or more, and (3) increases serum HDL levels in a patient. Preferably, HDL levels will be increased by about 30% or more.

Additionally, an effective amount of a compound of Structural Formula I and a therapeutically effective amount of one or more active agents selected from a group consisting of: antihyperlipidemic agent, plasma HDL-raising agents, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins, aspirin, insulin secretagogues, insulin and the like can be used together for the preparation of a medicament useful for the above-described treatments.

Advantageously, compositions containing the compound of Structural Formula I or the salts thereof may be provided in dosage unit form, preferably each dosage unit containing from about 1 to about 500 mg be administered although it will, of course, readily be understood that the amount of the compound or compounds of Structural Formula I actually to be administered will be determined by a physician, in the light of all the relevant circumstances.

When used herein Syndrome X includes pre-diabetic insulin resistance syndrome and the resulting complications thereof, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes, dyslipidemia, hyperglycemia obesity, coagulopathy, hypertension and other complications associated with diabetes. The methods and treatments mentioned herein include the above and encompass the treatment and/or prophylaxis of any one of or any combination of the following: pre-diabetic insulin resistance syndrome, the

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 19 -

resulting complications thereof, insulin resistance, Type II or non-insulin dependent diabetes, dyslipidemia, hyperglycemia, obesity and the complications associated with diabetes including cardiovascular disease, especially

5 atherosclerosis.

The compositions are formulated and administered in the same general manner as detailed herein. The compounds of the instant invention may be used effectively alone or in combination with one or more additional active agents

10 depending on the desired target therapy. Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains a compound of Structural Formula I and one or more additional active agents, as well as administration of a compound of Structural Formula I and

15 each active agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, a compound of Structural Formula I or thereof and an insulin secretagogue such as biguanides, thiazolidinediones, sulfonylureas, insulin, or α -glucosidase inhibitors can be administered to the patient together in a

20 single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent administered in separate oral dosage formulations. Where separate dosage formulations are used, a compound of Structural Formula I and one or more additional active agents can be administered at essentially

25 the same time, i.e., concurrently, or at separately staggered times, i.e., sequentially; combination therapy is understood to include all these regimens.

An example of combination treatment or prevention of atherosclerosis may be wherein a compound of Structural

30 Formula I or salts thereof is administered in combination with one or more of the following active agents:

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 20 -

antihyperlipidemic agents; plasma HDL-raising agents;
antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins,
aspirin, and the like. As noted above, the compounds of
Structural Formula I can be administered in combination with
5 more than one additional active agent.

Another example of combination therapy can be seen in
treating diabetes and related disorders wherein the
compounds of Structural Formula I, salts thereof can be
effectively used in combination with, for example,
10 sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, α -glucosidase
inhibitors, other insulin secretagogues, insulin as well as
the active agents discussed above for treating
atherosclerosis.

The compounds of the present invention, and the
15 pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates
thereof, have valuable pharmacological properties and can be
used in pharmaceutical compositions containing a
therapeutically effective amount of a compound of the
present invention, or pharmaceutically acceptable salts,
20 esters or prodrugs thereof, in combination with one or more
pharmaceutically acceptable excipients. Excipients are
inert substances such as, without limitation carriers,
diluents, fillers, flavoring agents, sweeteners, lubricants,
solubilizers, suspending agents, wetting agents, binders,
25 disintegrating agents, encapsulating material and other
conventional adjuvants. Proper formulation is dependent
upon the route of administration chosen. Pharmaceutical
compositions typically contain from about 1 to about 99
weight percent of the active ingredient which is a compound
30 of the present invention.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 21 -

Preferably, the pharmaceutical composition is in unit dosage form. A "unit dosage form" is a physically discrete unit containing a unit dose, suitable for administration in human subjects or other mammals. For example, a unit dosage
5 form can be a capsule or tablet, or a number of capsules or tablets. A "unit dose" is a predetermined quantity of the active compound of the present invention, calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with one or more pharmaceutically-acceptable excipients. The
10 quantity of active ingredient in a unit dose may be varied or adjusted from about 0.1 to about 1000 milligrams or more according to the particular treatment involved.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected by one of ordinary skill in
15 the medical or veterinary arts, in view of a variety of factors, including, without limitation, the species, age, weight, sex, and medical condition of the recipient, the severity of the condition to be treated, the route of administration, the level of metabolic and excretory
20 function of the recipient, the dosage form employed, the particular compound and salt thereof employed, and the like.

Preferably, the compounds of the present invention are administered in a single daily dose, or the total daily dose may be administered in divided doses, two, three, or more
25 times per day. Where delivery is via transdermal forms, of course, administration is continuous.

Suitable routes of administration of pharmaceutical compositions of the present invention include, for example, oral, eyedrop, rectal, transmucosal, topical, or intestinal
30 administration; parenteral delivery (bolus or infusion), including intramuscular, subcutaneous, intramedullary injections, as well as intrathecal, direct intraven-

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 22 -

tricular, intravenous, intraperitoneal, intranasal, or intraocular injections. The compounds of the invention can also be administered in a targeted drug delivery system, such as, for example, in a liposome coated with endothelial cell-specific antibody.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, powders, sachets, granules, dragees, capsules, liquids, elixers, tinctures, gels, emulsions, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compound with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores.

For oral administration in the form of a tablet or capsule, the active ingredient may be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically-acceptable carrier, such as, without limitation, lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate, sodium carbonate, mannitol, sorbitol, and the like; together with, optionally, disintegrating agents, such as, without limitation, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, maize, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, alginic acid, or a salt thereof such as sodium alginate, and the like; and, optionally, binding agents, for example, without limitation, gelatin, acacia, natural sugars, beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums, acacia, tragacanth, sodium alginate,

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 23 -

carboxymethyl-cellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like; and, optionally, lubricating agents, for example, without limitation, magnesium stearate, sodium stearate, stearic acid, sodium oleate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, talc, and the like. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

Solid form formulations include powders, tablets and capsules. A solid carrier can be one or more substance which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilisers, suspending agents, binders, tablet disintegrating agents and encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

Sterile liquid formulations include suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carrier, such as sterile water, sterile organic solvent, or a mixture of both sterile water and sterile organic solvent.

The active ingredient can also be dissolved in a suitable organic solvent, for example, aqueous propylene

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 24 -

glycol. Other compositions can be made by dispersing the finely divided active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution or in a suitable oil.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added.

All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. Particularly suitable compositions for oral administration are unit dosage forms such as tablets and capsules.

For parental administration the compounds of the present invention, or salts thereof, can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, such as in ampoules or in

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 25 -

multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that each syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against any contamination. The carrier can be solvent or dispersion medium containing, for example, water, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks's solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being preferred in humans.

For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 26 -

For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

For administration by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler, or an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

Pharmaceutical compositions of the present invention can be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be admixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, lyophilized solid or paste, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, or can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), or ointment, containing, for example, up to 10% by weight of the active

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 27 -

compound. The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration.

The following pharmaceutical formulations 1 through 8 are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way. "Active Ingredient",
5 refers to a compound according to Structural Formula I or salts thereof.

Formulation 1

10 Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
Active Ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium stearate	10
Total	460 mg

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 28 -

Formulation 2

A tablet is prepared using the ingredients below:

	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	250
Cellulose, microcrystalline	400
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	<u>5</u>
Total	665 mg

- 5 The components are blended and compressed to form tablets
each weighing 665 mg

Formulation 3

- An aerosol solution is prepared containing the following
10 components:

	Weight
Active Ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	<u>74.00</u>
Total	100.00

- The Active Ingredient is mixed with ethanol and the mixture
added to a portion of the propellant 22, cooled to 30°C and
15 transferred to a filling device. The required amount is
then fed to a stainless steel container and diluted with the
remainder of the propellant. The valve units are then fitted
to the container.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 29 -

Formulation 4

Tablets, each containing 60 mg of Active ingredient, are made as follows:

Active Ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

5

The Active Ingredient, starch and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The aqueous solution containing polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powder, and the mixture then is passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

10

15

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 30 -

Formulation 5

Capsules, each containing 80 mg of Active Ingredient, are made as follows:

Active Ingredient	80 mg
Starch	59 mg
Microcrystalline cellulose	59 mg
Magnesium stearate	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

5

The Active Ingredient, cellulose, starch, and magnesium stearate are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules in 200 mg quantities.

10

Formulation 6

Suppositories, each containing 225 mg of Active Ingredient, are made as follows:

15

Active Ingredient	225 mg
Saturated fatty acid glycerides	<u>2,000 mg</u>
Total	2,225 mg

The Active Ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum heat necessary. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2g capacity and allowed to cool.

20

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 31 -

Formulation 7

Suspensions, each containing 50 mg of Active Ingredient per 5 ml dose, are made as follows:

Active Ingredient	50 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 ml
Benzoic acid solution	0.10 ml
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to total	5 ml

5

The Active Ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor and color are diluted with a portion of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

10

Formulation 8

An intravenous formulation may be prepared as follows:

15

Active Ingredient	100 mg
Isotonic saline	1,000 ml

The solution of the above materials generally is administered intravenously to a subject at a rate of 1 ml per minute.

20

In yet another embodiment of the compounds of the present invention, the compound is radiolabelled, such as with carbon-14, or tritiated. Said radiolabelled or tritiated

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 32 -

compounds are useful as reference standards for in vitro assays to identify new PPAR α and PPAR γ agonists.

SYNTHESIS

5 Compounds of the present invention have been formed by reacting a 2-(R1-substituted)-5-R2-substituted-oxazol-4-yl ethyl sulfonyl ester with a 2-R4-substituted-(4-phenoxy)-alkanoic acid ester. Generally, the sulfonyl ester chemical intermediates have been synthesized through two different
10 routes, shown in Schemes IA and IB, while Scheme II is typical of the synthetic method used to make the propionic acid chemical intermediate. The formation of the compounds of the present invention from these chemical intermediates is shown in Scheme III.

15 In Scheme IA, the first step is a condensation of a dionemnonoxime represented by Structural Formula IA-1 with a R1-substituted aldehyde represented by Structural Formula IA-2 in the presence of an acid such as aqueous concentrated hydrochloric acid or, preferably, acetic acid which is
20 saturated with hydrogen chloride gas. Typically, hydrogen chloride is bubbled through a solution of the dionemnonoxime and the R1-substituted aldehyde in acetic acid, which is held at a constant temperature of about 0 °C to about 20 °C for about 15 minutes to about 1 hour. The product of the
25 condensation is an oxazole n-oxide represented by Structural Formula IA-3.

The oxazole n-oxide is then treated with phosphorous oxyhalide, such as phosphorous oxychloride or phosphorous oxybromide in an inert solvent such as dichloromethane or
30 chloroform to form a 2-(R1-substituted)-4-halomethyl-oxazole represented by Structural Formula IA-4. The reaction

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 33 -

typically is carried out at the reflux temperature of the solvent used and is complete in about 15 minutes to about 1 hour.

The 2-(R1-substituted)-4-chloromethyl-oxazole is then
5 treated with a cyanide and an iodide salt to form a 2-(R1-substituted)-4-cyanomethyl-oxazole represented by Structural Formula IA-5. The reaction is typically carried out in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide at a temperature of about 80°C to about 120°C for about 1 hour to
10 about 6 hours. Preferably, the cyanide and iodide salts are potassium cyanide and potassium iodide.

The cyano group of the a 2-(R1-substituted)-4-cyanomethyl-oxazole is converted to a carboxylic acid group by treatment with an alkali metal hydroxide to form a 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole represented by
15 Structural Formula IA-6. The reaction is generally carried out in an aqueous solution at about 80°C to about 100°C. The concentration of the alkali metal hydroxide in the aqueous solution is typically about 25% to about 85%
20 (weight/volume). Preferably, the alkali metal hydroxide is potassium hydroxide.

The 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole is then treated with a carboxylic acid reducing agent, such as borane or lithium aluminum hydride, to form the 2-(R1-substituted)-4-(2-hydroxyethyl)-oxazole intermediate
25 represented by Structural Formula IA-7. The reaction is typically carried out under anhydrous conditions in an ether solvent such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, or ethyl ether. When borane is the reducing agent used, it typically
30 forms a complex with the ether solvent such as a BH₃-THF complex. A solution having a concentration of about 0.5 M to about 1.5 M borane complex in the ether solvent is added

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 34 -

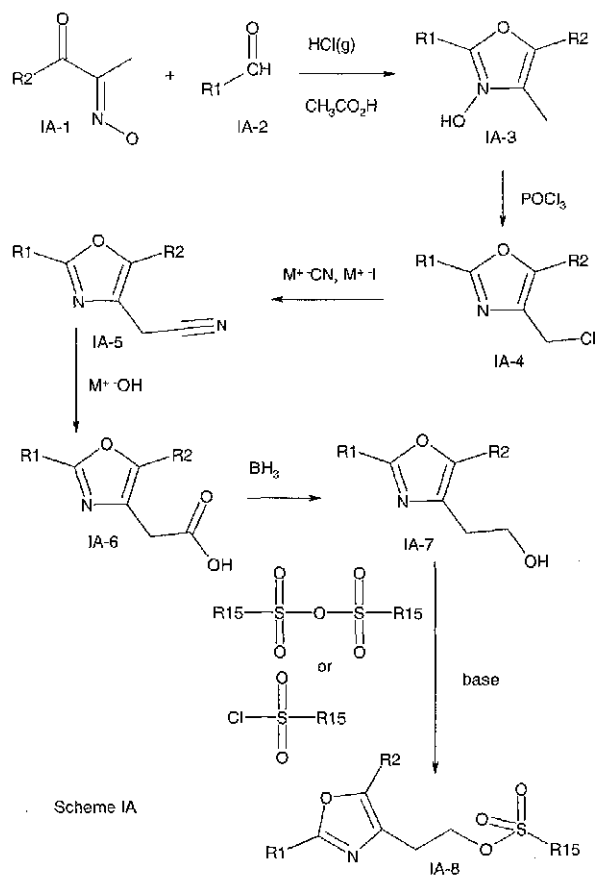
dropwise to a solution of 0.1 M to 1.3 M of the 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole in the ether solvent. The reaction temperature is about 20°C to about 40°C. Typically, the reaction is complete in about 1 hour to about 5 hours.

The chemical intermediate, represented by Structural Formula IA-7, is then converted into a 2-(R1-substituted-oxazol-4-yl)ethyl sulfonyl ester represented by Structural Formula IA-8 by treatment with a sulfonyl anhydride, such as tosyl anhydride or mesyl anhydride, or a sulfonyl halide, such as tosyl chloride or mesyl chloride, in the presence of a base. The reaction is typically carried out in an aprotic solvent such as methylene chloride in the presence of aprotic bases such as pyridine and N,N-dimethylaminopyridine (DMAP). The reaction is complete in about 0.5 hours to about 5 hours.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 35 -



Scheme IA

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 36 -

In Scheme IB, the first step is a condensation of β -methyl L-aspartate represented by Structural Formula IB-1 with a R1-substituted acid chloride in the presence of mild base to form the amide represented by Structural Formula IB-3. Typically, the reaction is carried out in an acetone/water media in the presence of a carbonate base, such as potassium or sodium carbonate. The R1-substituted acid chloride is added to a solution of β -methyl L-aspartate in acetone/water at about 0°C to about 10°C and the reaction warms to ambient temperature for about 60 minutes to 2 hours.

The acid is then treated with a base such as pyridine and an anhydride such as acetic, n-propyl or trifluoroacetic anhydride to form the R2-substituted ketone represented by Structural Formula IB-4. The reaction is typically carried out at 90°C and is complete in about 90 minutes to about 2 hours.

Cyclo-dehydration of the R2-substituted ketone is completed with a protic acid such as sulfuric acid in the presence of acetic anhydride to form the 2-(R1-substituted)-5-(R2-substituted)-oxazole represented by Structural Formula IB-5. Alternatively, the ketone can be treated with a phosphorus oxyhalide, such as phosphorous oxychloride or phosphorous oxybromide in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide. In both methods, the reaction is heated to about 90°C and is complete in about 15 minutes to 30 minutes.

The 2-(R1-substituted)-5-(R2-substituted)-oxazole is treated with aqueous base, such as aqueous sodium hydroxide in an alcohol solvent at about 25°C to about 45°C for about

WO 02/18355

PCT/US01/22615

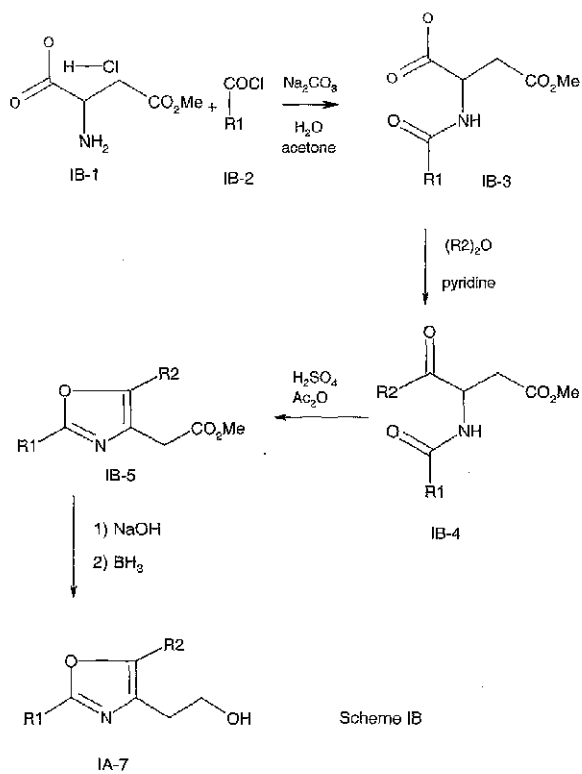
- 37 -

30 minutes to form the corresponding acid. The acid is treated with a carboxylic acid reducing agent, such as borane or lithium aluminum hydride, to form the 2-(R1-substituted)-4-(2-hydroxyethyl)-oxazole intermediate
5 represented by Structural Formula IA-7. The reaction is typically carried out as described for the formation of the intermediate represented by Structural Formula IA-7 in Scheme IA.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 38 -



In one method, shown in Scheme IIA, a 2-(bromophenyl-5-R2-substituted-oxazol-4-yl)ethyl sulfonyl ester (Structural Formula IIA-1) is reacted with a phenol (Structural Formula

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 39 -

IIA-2) in the presence of cesium carbonate to form a 2-(3-{3-[2-(bromophenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)-alkanoic acid ester (Structural Formula IIA-3).

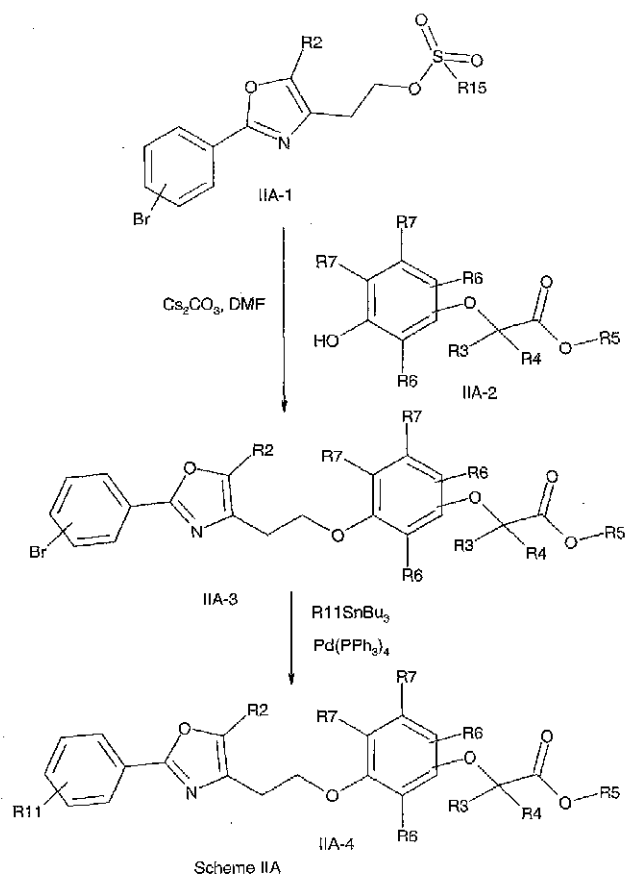
In Structural Formula IIA-3, R₂, R₃ and R₄ are terms are
5 as previously defined for Structural Formulas I-III. The reaction is typically carried out in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide at about 40°C to about 70°C and is allowed to proceed for about 10 hours to about 24 hours. The reactants IIA-1 and IIA-2 are present in
10 about equal molar amounts or with about 0.1M to about 0.5M excess of the sulfonyl ester compound. The cesium carbonate is present in about one molar equivalent to about 1.5 molar equivalents with respect to the sulfonyl ester.

The 2-(3-{3-[2-(bromophenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)-alkanoic acid ester can be treated
15 with a substituted or unsubstituted alkenyl or alkynyl tributyl tin in the presence of Pd(PPh₃)₄ to form 2-(3-{2-[2-(alkenylphenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)-alkanoic acid ester or 2-(3-{2-[2-(alkynylphenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)-alkanoic acid
20 ester. The reaction is typically carried out at reflux temperature in a polar, aprotic solvent such as THF, and is complete in about 10 hours to about 20 hours. Optionally,, the saturated functionality of the R11 substitution can be
25 reduced by hydrogen in the presence of a palladium on carbon catalyst to form the intermediate represented by Structural Formula IIA-5, where R13 is C1-C4 alkyl, substituted or unsubstituted aryl-C1-C4 alkyl or heteroaryl-C1-C4 alkyl.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 40 -

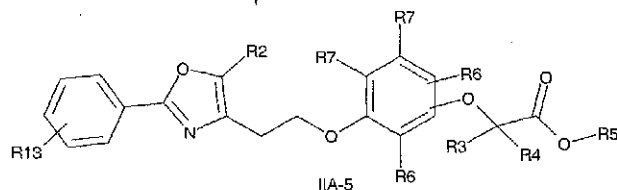
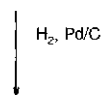


WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 41 -

IIA-4



Scheme IIA (continued)

In a second method, shown in Scheme IIB, the 2-(3-(2-[2-(bromophenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)-alkanoic acid ester can be treated with an arylalcohol in the presence of palladium acetate, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl and potassium phosphonate to form a 2-(3-(2-(2-(aryloxyphenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)-alkanoic acid ester. The reaction is typically carried out in a nonpolar solvent such as toluene at reflux temperature for about 2 hours to about six hours.

In a third method, shown in Scheme IIC, a 2-(3-(2-[2-(benzyloxyphenyl)-5-substituted-oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)-alkanoic acid ester, formed as described in Scheme IA and Scheme IIA, is treated to form the phenol represented

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 43 -

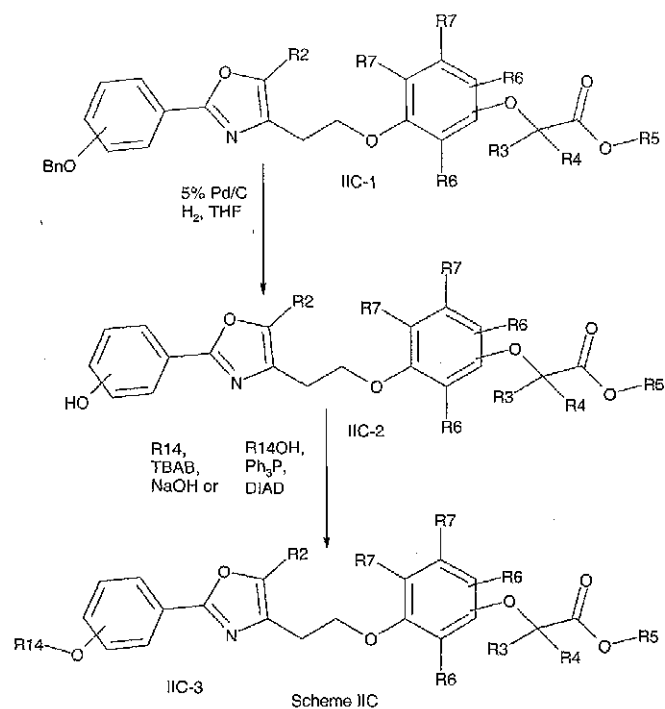
by Structural Formula IIC-2. The phenol is then treated with an alkyl iodide in the presence of a base, such as aqueous sodium hydroxide, and a phase transfer catalyst, such as tetrabutylammonium bromide, to form an alkoxyphenol
5 represented by Structural Formula IIC-3 where R14 is C1-C6 alkyl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. An alternative method uses an alcohol in the presence of triphenylphosphine and diisopropylazodicarboxylate.

10

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 44 -



The compound represented by Structural Formula IIA-2 can be prepared by the method depicted in Scheme III. In this method, the benzyloxyphenol represented by Structural Formula III-1 is reacted with a α -haloester represented by Structural Formula III-2 in the presence of cesium carbonate to form a compound represented by Structural Formula III-3.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 45 -

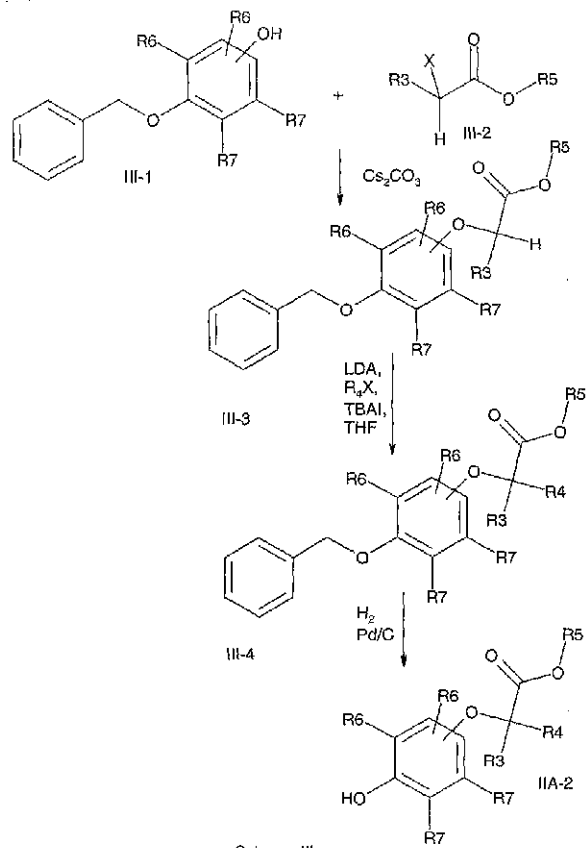
The reaction is carried out under anhydrous conditions in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide at about 40°C to about 80°C. The α -haloester and the cesium carbonate are present in about 1.5 to about 2.5 molar equivalents with respect to the benzyloxyphenol. Typically, the reaction is complete in about 10 hours to about 24 hours. The R4 substitution is introduced by formation of the enolate with a lithium alkylamide base, such as LDA, at -78 °C followed by addition of an unsubstituted or substituted alkyl or benzyl halide and TBAI to form the intermediate represented by Structural Formula III-4.

The compound represented by Structural Formula III-4 is then treated to remove the benzyl protecting group to form the phenol represented by Structural Formula IIA-2. Methods of removing a benzyl protecting group from a phenol can be found in Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, pages 156-158, the entire teachings of which are incorporated herein by reference. A preferred method of removing a benzyl protecting group is by treating the compound represented by Structural Formula III-4 with hydrogen in the presence of palladium on carbon (Pd-C) catalyst.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 46 -



Scheme III

WO 02/18355

PCT/US01/22615

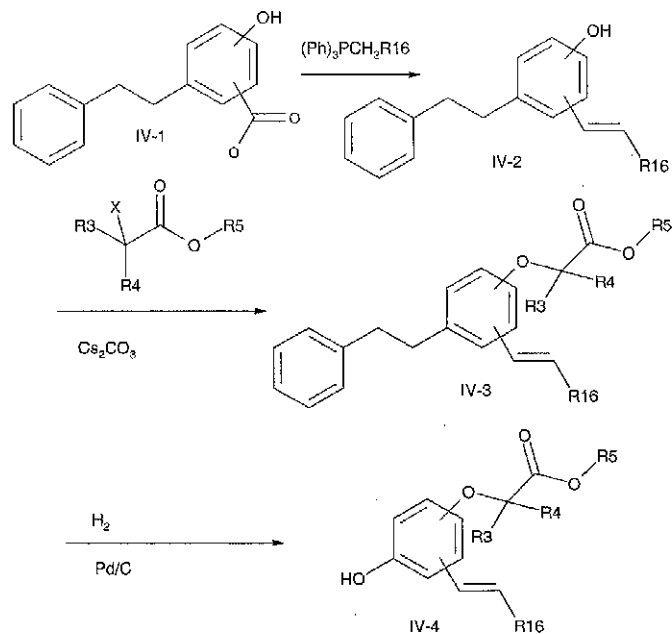
- 47 -

When it is desired to prepare a compound represented by Structural Formula IIA-2 in which at least one R6 or R7 group is other than hydrogen, the compound can be prepared by the method depicted in Scheme IV. A benzyloxy-
5 hydroxybenzaldehyde is treated with a Wittig reagent to form an alkenyl-benzyloxyphenol represented by Structural Formula XXVIII. R16 of the Wittig reagent is a C1-C5 alkyl, an aryl-C1-C5-alkyl, a cycloalkyl-C1-C3-alkyl, or a cycloalkyl. Conditions for carrying out a Wittig reaction are known to
10 those skilled in the art. The alkenyl-benzyloxyphenol is then reacted as described in Scheme III to form the compound represented by Structural Formula IV-4.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 48 -



Scheme IV

Hydrolysis of alkanolic acid esters are typically carried out in an alcohol solvent in the presence of an excess of aqueous alkali metal hydroxide. The reaction is heated at about 50 °C to about 60 °C and is allowed to proceed for about 10 hours to about 24 hours to form the alkanolic acids of the present invention.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 49 -

EXEMPLIFICATION

Instrumental Analysis

- 5 Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer 781 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Data are reported as follows: chemical shift in ppm from internal standard tetramethylsilane on the δ scale, multiplicity (b = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ¹³C NMR were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ at 77.0 ppm and DMSO-d₆ at 39.5 ppm). Combustion analyses were performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra were obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers.
- 10 = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qu = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ¹³C NMR were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ at 77.0 ppm and DMSO-d₆ at 39.5 ppm). Combustion analyses were performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra were obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers.
- 15 with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ at 77.0 ppm and DMSO-d₆ at 39.5 ppm). Combustion analyses were performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra were obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers.
- 20 Analytical thin layer chromatography was performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization was accomplished with UV light.

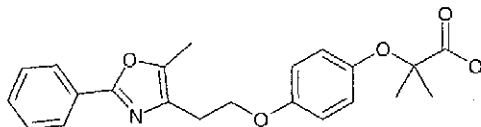
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 50 -

Example 1

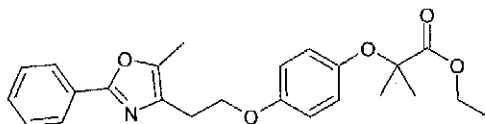
2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid



5

Step A

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester



- 10 A mixture of the toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (See Japan Tobacco Inc International Application WO 9518125) (24 g, 66.9 mmol), 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoic acid ethyl ester (See American Home Products US Patent No. 3795691) (12.5 g, 55.71
- 15 mmol) and Cs_2CO_3 (22.7 g, 69.6 mmol) was heated at 55 °C in DMP (45 mL) for 18 h. The reaction was partitioned between EtOAc (160 mL) and H_2O (180 mL), and the aqueous phase extracted with EtOAc (150 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure
- 20 to an oil which was purified by column chromatography (1500 mL SiO_2 , 10% EtOAc/hexanes to 20% EtOAc/hexanes) to provide 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy)propionic acid ethyl ester (17.8 g, 78%) as a

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 51 -

colorless, viscous oil: Rf = 0.48 in 35% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 6.83-6.75 (m, 4H), 4.22 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 9.2 Hz, 3H).

Step B

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid

10 2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester (6.4 g, 15.6 mmol) was dissolved in MeOH (200 mL) and 2N NaOH (150 mL) was added. The resulting cloudy solution became clear after 30 min and the reaction was stirred vigorously overnight.

15 The solution was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O (100 mL) and acidified to pH = 1 with 5N HCl. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 200 mL), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure to provide a white solid. The compound was recrystallized from

20 CH₃CN (85 mL) to afford the product (4.50 g, 75%) as colorless needles after drying at 50 °C under vacuum for 6 h: Rf = 0.14 in 35% EtOAc/hexanes; mp 129-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.91-6.79 (m, 4H), 4.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 6H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 159.7, 154.7, 148.3, 145.3, 132.4, 130.1, 128.7, 127.2, 126.1, 122.1, 114.9, 79.9, 67.0, 26.1, 25.1, 10.2; IR (CHCl₃) 2991, 1775, 1718, 1554, 1506, 1469, 1237, 1145, 1023 cm⁻¹; HRMS (TOF) m/e calcd. for C₂₂H₂₄NO₅ (M⁺+1) 382.1654, found 382.1628.

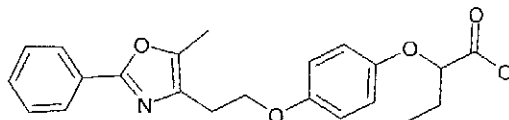
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 52 -

Example 2

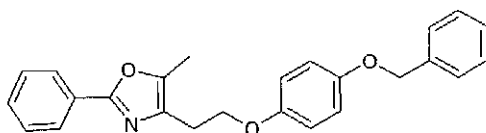
2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]butyric
acid



5

Step A

4-[2-(4-Benzyloxyphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole



- 2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol [Hulin, et al.,
10 J. Med. Chem. (1992) 35(10), 1853-64] (7.42 g, 36.0 mmol),
4-benzyloxyphenol (7.3 g, 36.0 mmol) and triphenylphosphine
(9.57 g, 36.0 mmol) were dissolved in anhydrous THF (500 mL)
and treated with dropwise addition of diisopropyl
azodicarboxylate (7.18 mL, 36.0 mmol). The reaction mixture
15 was stirred at 20 °C for 18 h under a positive-pressure
atmosphere of N₂. The reaction was partitioned between EtOAc
(100 mL) and 0.1 N NaOH (100 mL), and the organic phase
washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic
layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated to a residue
20 which was purified by gradient column chromatography (silica
column, 100% hexanes to 20% EtOAc/hexanes) to provide a
white solid (10.5 g, 76%). R_f = 0.3 (10% EtOAc/hexanes) ¹H
NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H),

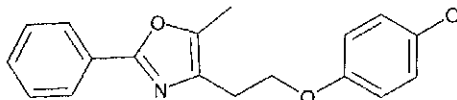
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 53 -

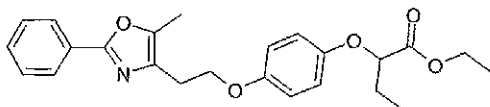
7.22-7.38 (m, 5H), 6.86 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.30 (s, 3H).

Step B

5 4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

4-[2-(4-Benzyloxyphenoxy)ethyl]-2-phenyloxazole (7.0 g, 18.8 mmol) was dissolved in methanol (150 mL) and treated with palladium on carbon (1.0 g, 10 mol%) and ammonium formate (20.0 g, 0.32 mol). The suspension was heated at reflux for 8 h and then cooled to ambient temperature. The resultant suspension was filtered through Celite with a methanol wash, and the filtrate was concentrated to provide a colorless oil (3.72 g, 70%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 6.72 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.30 (s, 3H); MS(EI): 282 (M+H), 280 (M-H).

Step C

20 2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]butyric acid ethyl ester

A solution of 4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol in dry DMF (3.0 mL) under argon was treated with Cs₂CO₃ (483 mg, 1.5 mmol) then 2-bromobutyric acid

WO 02/18355

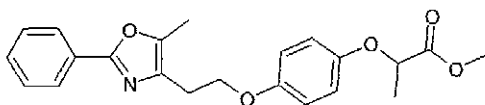
PCT/US01/22615

- 54 -

ethyl ester (350 μ L, 2.4 mmol). The reaction mixture was stirred at 55°C for 18 h, was allowed to cool to room temperature, diluted with H₂O, saturated with NaCl, and partitioned with ethyl acetate. The organic layer was washed with NaHCO₃ then brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo to give a yellow oil (394 mg). The product was purified by radial chromatography using a 1 mm plate and 0-2% ethyl acetate in CH₂Cl₂ to give a yellow oil (216 mg, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (t, 3H, J = 7.33 Hz), 1.22-1.26 (m, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 4.18-4.25 (m, 5H), 4.44 (t, 1H, J = 6.35 Hz), 6.81 (s, 4H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H); MS (ES) m/e 410.2 (M+1).

The following compounds were prepared by the same procedure using the appropriate bromoester:

2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]propionic acid methyl ester:



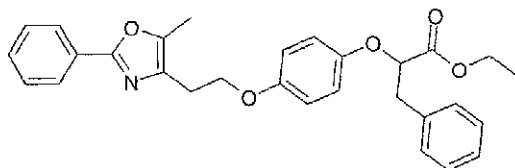
colorless oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.43 (s, 3H), 3.10 (brt, 2H, J = 5.9 Hz), 4.19 (brt, 2H, J = 5.6 Hz), 4.66 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.42-7.53 (m, 3H), 8.18 (d, 2H, J = 6.4 Hz).

2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]-3-phenyl-propionic acid ethyl ester:

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 55 -



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.13 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.14-3.20 (m, 2H), 4.61-4.64 (m, 4H), 4.63 (dd, 1H, J = 5.6, 7.6 Hz), 6.70 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.71 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 7.17-7.25 (m, 5H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.92-7.94 (m, 2H).

Step D

2-(4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)butyric acid

Under N₂, a solution of 2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)butyric acid ethyl ester (216 mg, 0.53 mmol) in ethanol (2.5 mL) and THF (2.5 mL) was treated with 2.0 N NaOH (2.0 mL). The reaction mixture was stirred at 55°C for 1h and concentrated in vacuo. The resulting slurry was suspended in ethyl acetate, acidified to pH 1 with 1N HCl, and partitioned. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo to give a white solid (155 mg, 77%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, 3H, J = 7.57 Hz), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 4.41 (t, 1H, J = 6.11 Hz), 6.76-6.83 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 3H), 7.97-7.99 (m, 2H); MS (ES) m/e 382.0 (M+1).

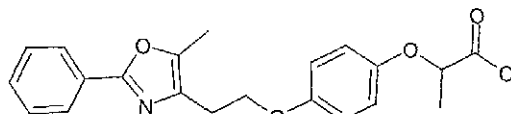
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 56 -

The following compounds were prepared by the same procedure:

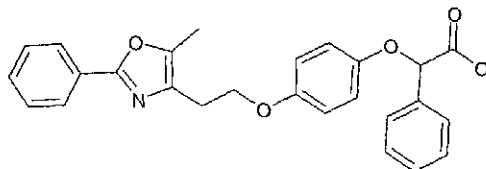
Example 2A: 2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]propionic acid:



5 mp 135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2.37 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.73 (s, 3H), 4.20 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.63 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.80 (s, 4H), 7.42-7.45 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H); MS (FIA) m/e 368.1 ($M + 1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.18 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.63 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 6.68 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.26 (m, 5H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.85-7.87 (m, 2H); MS (FIA) m/e 444.2 ($M + 1$); Anal.

10 Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. Found C, 73.06; H, 5.99; N, 3.25.

Example 2B: 2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy]phenylacetic acid :



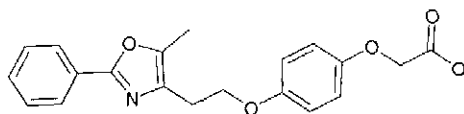
20 MS (ES+) m/e 430.1 ($M + 1$), (ES-) m/e 428.2 ($M - 1$)

WO 02/18355

PCT/US01/22615

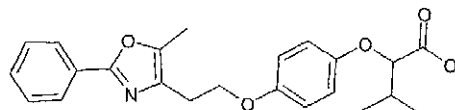
- 57 -

Example 2C: 2-(4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) acetic acid :



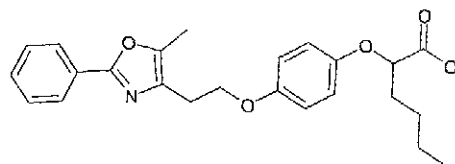
MS (ES+) m/e 354.1 (M + 1), (ES-) m/e 352.1 (M - 1)

5 Example 2D: 2-(4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-methylbutyric acid :



MS (ES+) m/e 382.1 (M + 1), 396.1 (M + NH₄).

10 Example 2E: 2-(4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)hexanoic acid :



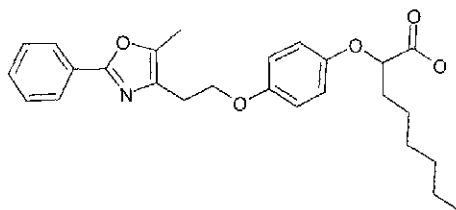
MS (ES+) m/e 409.1 (M + 1), 424.2 (M + NH₄).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

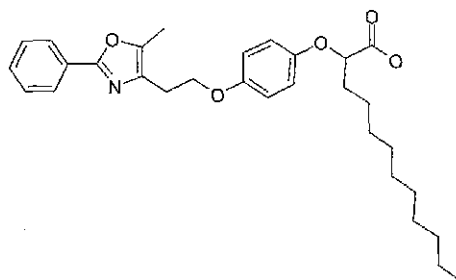
- 58 -

Example 2F: 2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy]octanoic acid:



MS (ES+) m/e 438.1 (M + 1), 452.2 (M + NH₄).

5 Example 2G: 2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy]dodecanoic acid :



MS (ES+) m/e 494.1 (M + 1), 508.3 (M + NH₄).

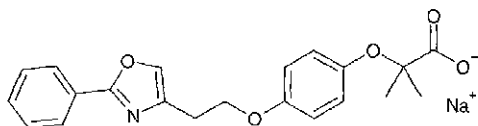
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 59 -

Example 3

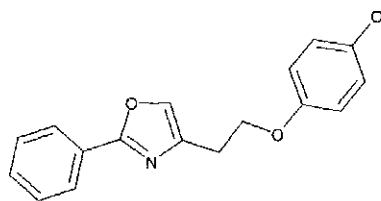
Sodium 2-methyl-2-[4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]propionate



5

Step A

4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol



10

Made from 4-[2-(4-benzyloxyphenoxy)ethyl]-2-phenyloxazole (Eli Lilly & Company, WO9613264) using the procedure described in Example 2, Step A. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 6.78 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.94 (t, 2H). MS(EI): 190 (M+H), 188 (M-H).

15

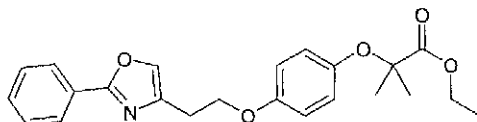
WO 02/18355

PCT/US01/22615

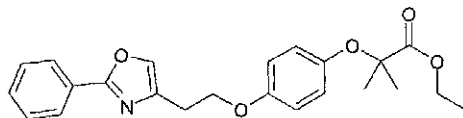
- 63 -

Step B

2-Methyl-2-(4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid, ethyl ester



- 5 4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol (3.7 g, 13.0 mmol) and cesium carbonate (4.71 g, 14.5 mmol) were suspended in anhydrous DMF (100 mL) and treated with dropwise addition of ethyl 2-bromoisobutyrate (2.54 g, 13.0 mmol, 1.93 mL). The reaction mixture was stirred at ambient
- 10 temperature for 24 h and then partitioned between ether (200 mL) and 1.0 N HCl (200 mL). The organic layer was washed with water (100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to a brown oil, which was purified by gradient column chromatography (200 mL SiO_2 , 100% hexanes to 20%
- 15 EtOAc/hexanes) to provide 2-methyl-2-(4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid, ethyl ester (2.54 g,



- 50%) as a colorless, viscous oil: $R_f = 0.5$ in 20% EtOAc/hexanes; $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.02 (m, 2H),
- 20 7.37-7.46 (m, 3H), 6.81 (s, 4H), 4.32 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, 3H).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 61 -

Step C

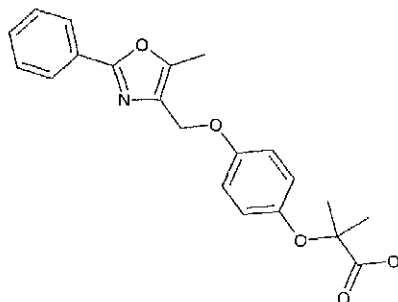
Sodium 2-methyl-2-[4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]propionate

2-Methyl-2-[4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]-
 5 propionic acid, ethyl ester 2.5 g, 63.2 mmol) was dissolved
 in MeOH (200 mL) and 2N NaOH (100 mL) was added. The
 resulting cloudy solution became clear after 30 min and the
 reaction was stirred vigorously for 6 h. The solvents were
 removed, and the residual solids were triturated with water.
 10 The suspended solids were then collected and triturated with
 pentane to produce a white solid (2.38 g, 97%). mp 199-200
 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.49
 (m, 3H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H),
 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.26
 15 (s, 3H); MS(EI): 390 (M+H), 366 (M-Na).

Example 4

2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionic acid

20



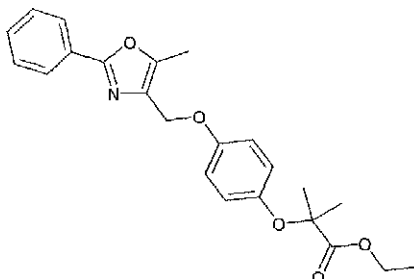
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 62 -

Step A

2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionic acid, ethyl ester



5

Made from (5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methanol [Overman, et al., J. Org. Chem. (1979), 44(13), 2323-25] and ethyl 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoate (American Home Products, U.S. Patent No. 3795691) via an analogous procedure to that reported for Example 2, Step A: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.09 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.33 (t, 3H).

15

Step B

2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionic acid

Hydrolysis of 2-methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-phenoxy]propionic acid, ethyl ester was carried out in the manner described in Example 2, Step D: mp 136-138 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88-7.91 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

20

WO 02/18355

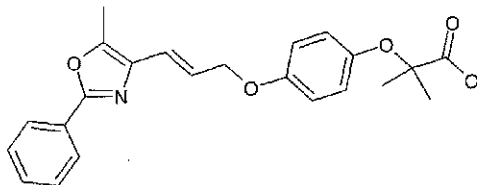
PCT/US01/22615

- 63 -

4.89 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); MS(EI): 368 (M+1), 366 (M-1).

Example 5

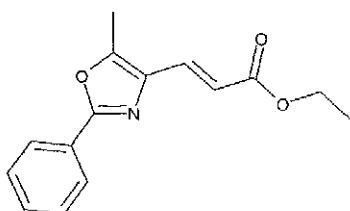
5 2-Methyl-2-(4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy)propionic acid



10

Step A

3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-acrylic acid, ethyl ester



5-Methyl-2-phenyloxazole-4-carbaldehyde [Hulin, et al., J. Med. Chem. (1992) 35(10), 1853-64] (5.62 g, 30 mmol), triethylphosphonoacetate (6.55 mL, 33 mmol), and LiOH (1.38 g, 33mmol) were dissolved in anhydrous THF (150 mL) and stirred for 18 h at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was then diluted with

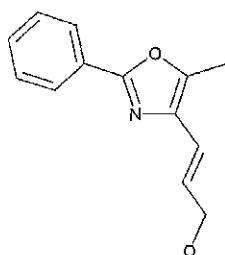
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 64 -

ether (100 mL) and washed with saturated NH_4Cl solution (100 mL), then water (100 mL). The aqueous layers were back-extracted with ether (100 mL) and the combined organic layers were again washed with water (100 mL). The ether layer was dried over MgSO_4 and concentrated. The resultant residual solids were purified by column chromatography (250 mg silica, 100% hexanes to 10% EtOAc/hexanes) to provide a white crystalline solid (3.46 g, 45%): $R_f = 0.55$ (50% hexanes/EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.05 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 6.63 (d, 2H) 4.26 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (t, 3H); MS(EI): 258 (M+1).

Step B

3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol

Lithium aluminum hydride (480 mg, 12.6 mmol) was slurried in anhydrous THF (15 mL) and treated with dropwise addition of a solution of 3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-acrylic acid, ethyl ester (2.60 g, 10.1 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at this temperature and then treated with dropwise addition of isopropanol (1.0 mL) followed by water (10 mL). The biphasic suspension was acidified with 0.1 N HCl (10 mL), diluted with ether (20 mL)

WO 02/18355

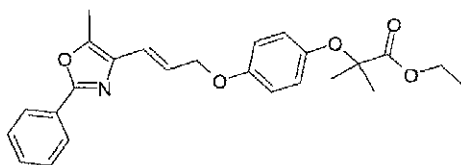
PCT/US01/22615

- 65 -

and partitioned. The aqueous layer was extracted once with ether (15 mL) and the combined organic layers dried over MgSO_4 and concentrated to provide a colorless oil (1.13 g, 52%); $R_f \approx 0.18$ (50% hexanes/EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-8.03 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 6.60 (dt, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.76 (b, 1H), 2.37 (s, 3H); MS(EI): 216 (M+1).

Step C

10 2-Methyl-2-(4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy)propionic acid, ethyl ester



Synthesized from 3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol and ethyl 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoate (American Home Products, U.S. Patent No. 3795691) via an analogous procedure to that reported for Example 2, Step A: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 6.80 (s, 4H), 6.61 (dt, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.23 (t, 3H); MS (EI): 422 (M+1).

Step D

25 2-Methyl-2-(4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy)propionic acid

Hydrolysis of 2-methyl-2-(4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]-phenoxy)propionic acid, ethyl

WO 02/18355

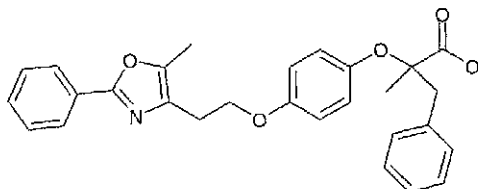
PCT/US01/22615

- 66 -

ester was carried out in the manner described in Example 2,
 Step D: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.93 (m, 2H), 7.41-
 7.48 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.41
 (dt, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); MS (EI):
 394 (M+1), 392 (M-1).

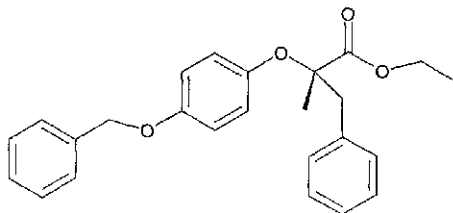
Example 6

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-phenylpropionic acid



Step A

2-(4-Benzoyloxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionic acid, ethyl ester



2-(4-Benzoyloxyphenoxy)propionic acid, ethyl ester
 [American Cyanamid, U.S. Patent No. 4209651] (2.0 g, 6.66
 mmol) dissolved in anhydrous THF (16 mL) was cooled to -78°C

WO 02/18355

PCT/US01/22615

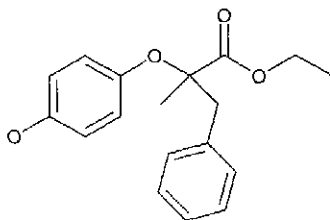
- 67 -

under an atmosphere of nitrogen, and treated with dropwise addition of lithium diisopropylamide (4.16 mL of a 2.0M in THF). After 15 min, benzyl bromide (1.03 mL, 8.66 mmol) was added dropwise rapidly followed immediately by addition of tetrabutylammonium iodide (246 mg, 0.7 mmol). The cooling bath was removed and the reaction mixture allowed to stir for 14 h while gradually warming to ambient temperature. The crude reaction mixture was partitioned between EtOAc (15 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (15 mL), and the aqueous layer extracted once with ether (20 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to an oily residue. This material was purified by gradient column chromatography (100 g SiO_2 , 100% hexanes to 20% EtOAc/hexanes) to provide a colorless oil (2.22 g, 85%); R_f = 0.45 (20% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.40 (m, 10H), 6.80 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.13 (d, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (EI): 391 (M+1).

20

Step B

2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionic acid, ethyl ester



WO 02/18355

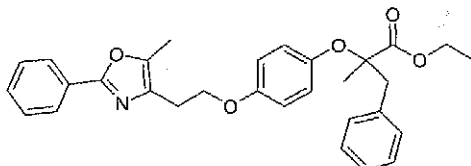
PCT/US01/22615

- 68 -

Debenzylation of 2-(4-benzyloxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionic acid, ethyl ester was achieved in the manner described in Example 2, Step B. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.28 (m, 5H), 6.73 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.71 (b, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); MS (EI): 301 (M+1), 299 (M-1).

Step C

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-phenylpropionic acid, ethyl ester



Mitsunobu coupling of 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionic acid, ethyl ester and 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol [Hulin, et al., J. Med. Chem. (1992) 35(10), 1853-64] in the manner described in Example 2, Step A. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.93 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 5H), 6.74 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (EI): 486 (M+1).

Step D

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-phenylpropionic acid

Hydrolysis of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-phenyl propionic acid

WO 02/18355

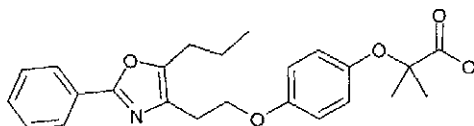
PCT/US01/22615

- 69 -

ethyl ester was carried out in the manner described in Example 2, Step D. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.0 (b, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 5H), 6.83 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (EI): 458 (M+1).

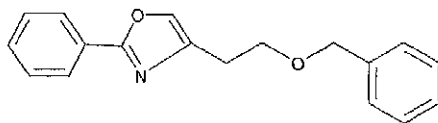
Example 7

10 2-Methyl-2-(4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy)propionic acid



Step A

15 4-(2-Benzoyloxyethyl)-2-phenyloxazole



To a solution of 2-(2-phenyloxazol-4-yl)-ethanol (Eli Lilly and Co. WO 9613264) (500 mg, 2.64 mmol) in THF (8 mL) was added NaH (215 mg, 5.28 mmol), followed by tetrabutylammonium iodide (96 mg, 0.26 mmol). After 10 min, benzyl bromide (677 mg, 3.96 mmol, 0.47 mL) was added via syringe. After 3 h, the reaction was partitioned between H_2O (20 mL)

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 70 -

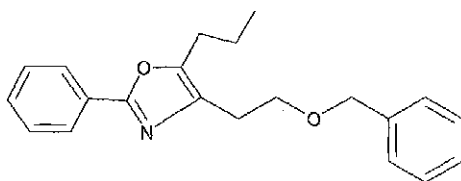
and diethyl ether (20 mL). The organic phase was washed with brine and then the combined aqueous phases were back extracted with ether (50 mL). The organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The product was

5 purified by flash chromatography (80 mL SiO₂, 25% EtOAc/hexanes) and obtained as a colorless oil (690 mg, 93%); R_f = 0.46 in 25% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.52 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.57 (s, 2H),

10 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 139.3, 138.2, 135.0, 130.1, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 126.3, 73.0, 68.5, 27.3.

Step B

15 4-(2-Benzoyloxyethyl)-2-phenyl-5-propyloxazole



4-(2-Benzoyloxyethyl)-2-phenyloxazole (670 mg, 239 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and cooled to -78 °C before adding n-butyllithium (1.15 mL of a 2.5 M solution in

20 hexanes). The resulting orange solution was warmed to -65 °C, stirred 45 min, and then propyl iodide (1.22 g, 7.17 mmol, 0.70 mL) was added via syringe. The solution was warmed to ambient temperature and stirred 90 min. The mixture was concentrated and the product purified by flash

25 chromatography (100 mL SiO₂, hexanes to 20% EtOAc/hexanes)

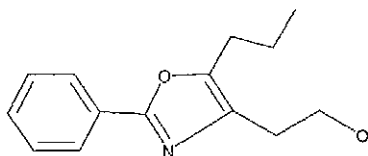
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 71 -

and obtained as a colorless oil (340 mg, 44%): Rf = 0.49 in 20% EtOAc/hexanes; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 8H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 1.68 (sextet, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Step C

2-(2-Phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethanol

10 4-(2-Benzyloxyethyl)-2-phenyl-5-propyloxazole (340 mg, 1.05 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and treated with Pearlman's catalyst (170 mg). The solution was stirred vigorously under a hydrogen atmosphere (1 atm) for 90 min, and then the mixture was filtered through celite. The
 15 celite was rinsed with CH_2Cl_2 and the solution dried (MgSO_4), filtered and concentrated to a clear, colorless oil: Rf = 0.25 in 60% EtOAc/hexanes; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.44-7.22 (m, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 1.70 (sextet, J =
 20 7.0 Hz, 2 H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

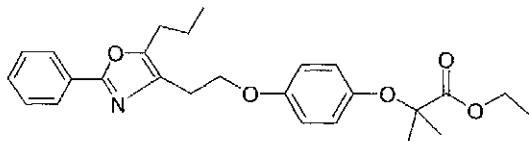
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 72 -

Step D

2-Methyl-2-[4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy]propionic acid ethyl ester



- 5 2-(2-Phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethanol (225 mg, 0.97 mmol) and triethyl amine (167 mg, 1.65 mmol, 0.23 mL) were dissolved in CH_2Cl_2 (3.5 mL) at 0 °C and treated with methane sulfonyl chloride (167 mg, 1.46 mmol, 0.11 mL). After 1h, NH_4Cl (25 mL of a 10 % aqueous solution) was added and then
- 10 the organic phase was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to an oil. The intermediate mesylate was combined with Cs_2CO_3 (383 mg, 1.18 mmol), and 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoic acid ethyl ester (American Home Products US Pat. No 3795691) (190 mg, 0.84 mmol) in DMF
- 15 (4 mL) and heated to 55 °C. After 18 h, the reaction mixture was partitioned between H_2O (25 mL) and EtOAc (25 mL) and then the organic phase washed with H_2O (2x), dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography (70 mL SiO_2 , hexanes to 20%
- 20 EtOAc/hexanes) and obtained as a colorless oil (170 mg, 46%): Rf = 0.49 in 20% EtOAc/hexanes; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 4H), 4.22 (q, J = 7.0 MHz, 2H), 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 1.71 (sextet, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.52 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
- 25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 73 -

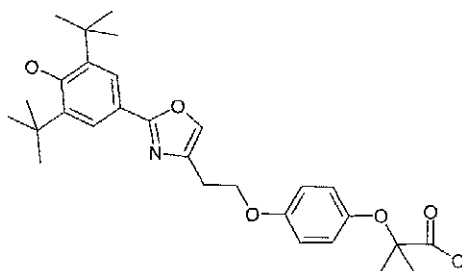
Step E

2-Methyl-2-(4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy)propionic acid

- 5 2-Methyl-2-(4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester (170 mg, 0.39 mmol) was hydrolyzed as described in Example 1 to provide the product as a pale yellow oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
- 10 10.85 (br s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 6.91-6.72 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H) 1.73 (sextet, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.53 (s, 6H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

Example 8

- 15 2-(4-[2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid



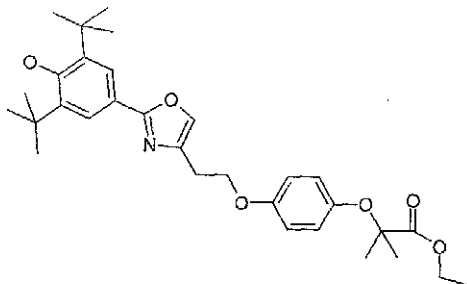
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 74 -

Step A

2-(4-(2-(2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



- 5 Toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl] ethyl ester (Eli Lilly and Co, Eur. Pat. Appl. 98-308063) (490 mg, 1.04 mmol) was coupled to 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoic acid ethyl ester (American Home Products US Pat. No 3795691) (203 mg, 0.90
- 10 mmol) following the procedure described in Example 1 to provide the product (330 mg, 70%) as a clear, colorless oil: R_f = 0.55 in 35% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 4H), 5.50 (s, OH), 4.23 (q, J = 7.0 MHz, 2H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04
- 15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 18 H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Step B

- 2-(4-(2-(2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid
- 20 2-(4-(2-(2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (320

WO 02/18355

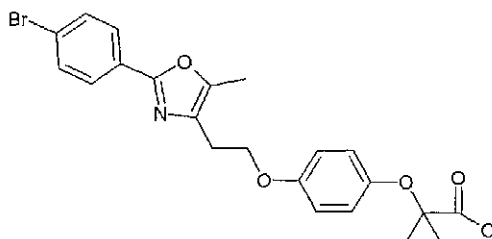
PCT/US01/22615

- 75 -

mg, 0.61 mmol) was hydrolyzed following the procedure described in Example 1 to provide the product (191 mg, 63%) as a white solid: RF = 0.07 in 40% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 4H), 5.51 (s, OH), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.48 (s, 18 H).

Example 9

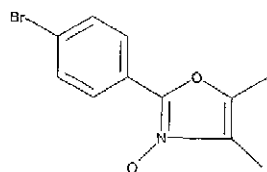
10 2-(4-(2-[2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



15

Step A

2-(4-Bromophenyl)-4,5-dimethyloxazole-3-oxide



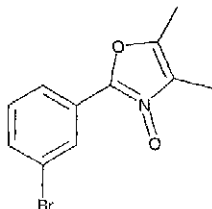
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 76 -

A solution of 2,3-butanedione monooxime (50 g, 0.49 mol) and 4-bromobenzaldehyde (101 g, 0.54 mol) in acetic acid (500 mL) was cooled to 0 °C and then gaseous HCl was bubbled through the solution for 35 min while the reaction was stirred in an ice bath. Diethyl ether (500 mL) was then added to the reaction to precipitate the product and the resultant slurry stirred 45 min at 0 °C before being filtered. The solids were rinsed with Et₂O (50 mL), taken up in water (1 L) and conc. NH₄OH (60 mL) added to the slurry. This mixture was extracted with CHCl₃, the organic layer was dried (MgSO₄), and the solvent removed in vacuo to give 97.4 g (74%) of 2-(4-bromophenyl)-4,5-dimethyloxazole-3-oxide as a white solid. The compound should be used directly with 24-48 h: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 142.1, 131.9, 129.5, 126.3, 124.1, 122.2, 11.1, 6.2; IR (KBr) 1685, 1529, 1418, 1377, 1233, 1165 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 307 nm (ε 24371); HRMS (TOF) m/z calc'd for C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO₃: 267.997, found 267.9951.

Using 3-bromobenzaldehyde, 2-thiophenecarboxaldehyde, and 4-benzyloxybenzaldehyde, respectively, the following compounds were prepared by the same procedure:
2-(3-Bromophenyl)-4,5-dimethyloxazole-3-oxide:



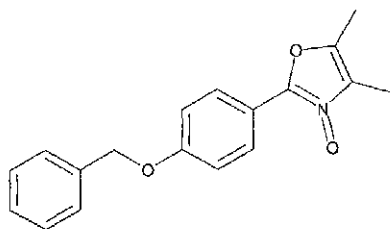
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 77 -

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

2-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5-dimethyl-oxazole-N-oxide:



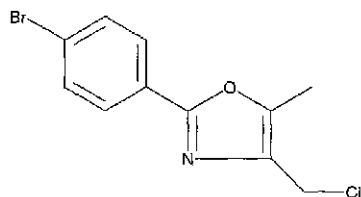
5

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.38 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.05-7.02 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

10

Step B

2-(4-Bromophenyl)-4-(chloromethyl)-5-methyloxazole

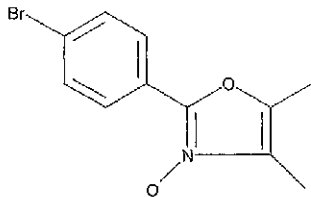


WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 78 -

A solution of 2-(4-bromophenyl)-4,5-dimethyl-oxazole-3-



oxide (96.6 g, 0.36 mol) in

CHCl₃ (0.90 L) was treated dropwise with phosphorous

oxychloride (61.1 g, 0.40 mol) allowing the reaction to

5 exotherm and then stir at reflux for 30 min. The reaction

was then cooled to rt and washed with water (2 x 1 L). The

combined aqueous washes were back extracted with CH₂Cl₂ (2 x400 mL). The organic layers were dried (MgSO₄), and the

solvent removed in vacuo to give crude product that was

10 recrystallized from hot hexanes (300 mL), decanting the hot

supernate away from a dark oily material. The remaining

dark oil was agitated in additional hot hexanes (200 mL) and

the combined supernates were cooled to 0 °C to crystallize

the product which was isolated by filtration to give 74.2 g

15 (72%) of 2-(4-bromophenyl)-4-(chloromethyl)-5-methyloxazole

as a lime-green powder: R_f = 0.39 in 20% EtOAc/hexanes; ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H),4.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 159.2,

146.9, 133.2, 132.0, 127.6, 126.1, 124.7, 37.1, 11.5; IR

20 (KBr) 2970, 1633, 1599, 1481, 1401, 1258, 1117, 1008 cm⁻¹;UV (EtOH) λ_{max} 281 nm (ε 21349); HRMS (FAB) m/z calc'd forC₁₁H₁₀⁷⁹BrClNO: 285.9634, found 285.9641; Anal. Calc'd forC₁₁H₉ClBrNO: C, 46.11; H, 3.17; N, 4.89; Cl, 12.37; Br,

WO 02/18355

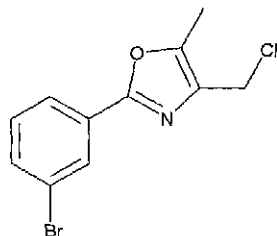
PCT/US01/22615

- 79 -

27.88. Found C, 46.28; H 3.07; N, 4.81; Cl, 12.36; Br, 27.88.

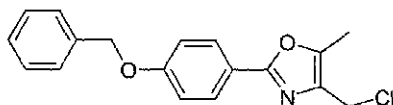
The following compounds were also prepared by this procedure:

5 2-(3-Bromophenyl)-4-(chloromethyl)-5-methyloxazole:



¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

10 2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-4-chloromethyl-5-methyl-oxazole



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.00-6.98 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 145.9, 136.5, 132.5, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.5, 120.1, 115.1, 70.1, 37.2, 11.2; IR (CHCl₃) 1637, 1611, 1499, 1454, 1246, 1168, 1010, 1004, 836, 750, 596 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 2825 nm (ε 32622); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₁₈H₁₇NO₂Cl 314.0948, found 314.0939; Anal. Calc'd for C₁₈H₁₆NO₂Cl: C, 68.90; H,

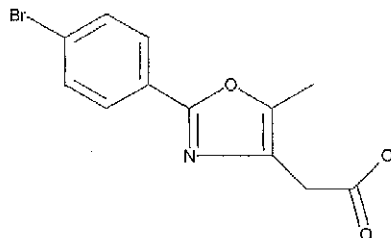
WO 02/18355

PCT/US01/22615

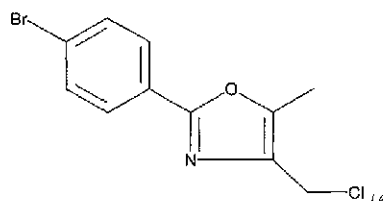
- 80 -

5.14; N, 4.46; Cl, 11.30. Found C, 68.70; H 5.00; N, 3.97;
Cl, 11.32.

Step C

5 2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleacetic acid

To a solution of 2-(4-bromophenyl)-4-(chloromethyl)-5-



methyloxazole (64.8 g,

0.23 mol) in DMF (400 mL) was added powdered potassium
10 cyanide (22.1 g, 0.34 mol) and potassium iodide (28.6 g,
0.17 mol) and the resultant mixture heated to 85 °C for 3.5
h. The reaction mixture was then cooled to rt. Potassium
carbonate (5 g) was dissolved in water (800 mL) and added
dropwise to the reaction to precipitate the product (stir
15 vigorously 15 min following addition) which was isolated by
filtration and washed with water (2 x 400 mL). The crude
[2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole-4-yl]-acetonitrile was

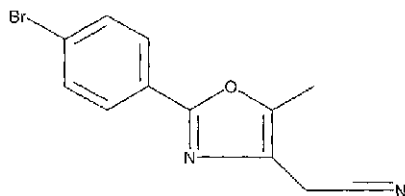
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 81 -

carried on as is in the next step without purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

The crude [2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazole-4-yl]-
5 acetonitrile



(assume 0.22 mol) was combined with 2-methoxyethanol (630 mL) and 85% solid KOH (74.6 g, 1.33 mol) in water (360 mL) was added to the reaction. The mixture was heated to reflux
10 for 3 h, cooled, quenched with 2 M HCl (500 mL), and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried (MgSO_4), and the solvent removed in vacuo, using toluene to azeotropically remove residual 2-methoxyethanol. The crude product (57.3 g) was recrystallized from toluene (450 mL) to
15 give 39.8 g (60%) of 2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleacetic acid as an off-white powder: R_f = 0.23 in 10% MeOH/ CH_2Cl_2 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (br s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.36 (s, 3H);
 ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 159.0, 146.2, 132.0, 129.1,
20 127.6, 125.9, 124.7, 31.5, 10.2; IR (CHCl_3) 2923, 1699, 1641, 1481, 1428, 1306, 1234, 1010, 829, 727 cm^{-1} .

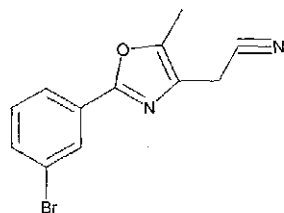
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 82 -

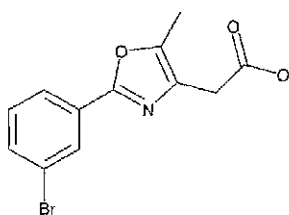
The following compounds were prepared by the same procedure.

[2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazole-4-yl]-acetonitrile



5 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.00 (t, $J = 1.83$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.0, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

2-(3-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleacetic acid



10 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.99 (t, $J = 1.83$ Hz, 1H), 7.88 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.1, 1.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-acetonitrile.

mp 82-84 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (m, 1H), 7.40 (m,

15 1H), 7.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-4-oxazoleacetic acid. mp 185

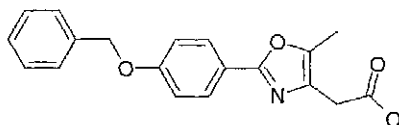
°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, 1H), 7.40 (m, 1H),

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 83 -

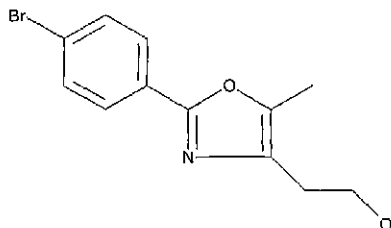
7.08 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). [2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-acetic acid



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.45-7.27 (m, 5H), 7.03 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 5.11 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 159.8, 158.2, 144.9, 136.6, 129.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.1, 119.9, 115.2, 69.4, 31.6, 9.7; IR (CHCl₃) 1711, 1611, 1501, 1293, 1257, 1216, 834, 742cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 285 nm (ε 25018); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₁₉H₁₈NO₄ 324.1236, found 324.1265; Anal. Calc'd for C₁₉H₁₇NO₄: C, 70.58; H, 5.30; N, 4.33. Found C, 69.69; H 5.26; N, 4.34

Step D

15 2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol



A solution of 2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleacetic acid (39.1 g, 0.13 mol) in dry THF (175 mL) was treated dropwise with borane-THF complex (227 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.3 mol) over 2 h (reaction

WO 02/18355

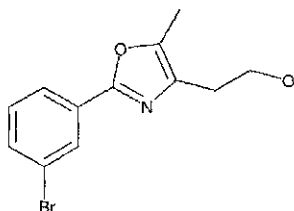
PCT/US01/22615

- 84 -

- temperature to 35 °C). After stirring 2 h at rt under N₂, the reaction was quenched with slow addition of methanol (60 mL) and stirred overnight at rt. The reaction was diluted with 1 N NaOH (50 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 200 mL).
- 5 The organic layer was washed with H₂O (3 x 100 mL), dried (MgSO₄), and the solvent removed in vacuo to give 38.7 g of crude product that was recrystallized from toluene (200 mL, wash solid with cold hexanes) to give 26.9 g (72%) of 2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol as a white powder: R_f
- 10 = 0.37 in 10% MeOH/CH₂Cl₂; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.82 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 3.91 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, OH), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 144.5, 134.2, 131.9, 127.4, 126.4, 124.3, 61.8, 28.1, 10.1; IR (KBr) 3293, 2948, 1642, 15985, 1480, 1472, 1401, 1053, 1003, 836, 734 cm⁻¹; Anal.
- 15 Calc'd for C₁₂H₁₂BrNO₂: C, 51.09; H, 4.29; N, 4.96; Br, 28.32. Found C, 51.31; H 4.06; N, 4.90; Br, 28.19.

The following compounds were prepared by the same procedure.

- 20 2-(3-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol



mp 92-93 °C; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J =

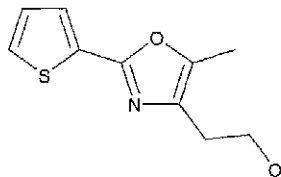
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 85 -

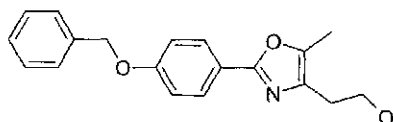
7.7 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.5 Hz, OH), 3.63 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-4-oxazoleethanol



5 mp 71°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.5 (s, 1H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

2-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethanol



10 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.45-7.44 (m, 5H), 7.02 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 5.11 (s, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.31 (s, 3H); MS (ES $^+$) Calc'd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: Found m/e 310 (M + 1, 100%)

WO 02/18355

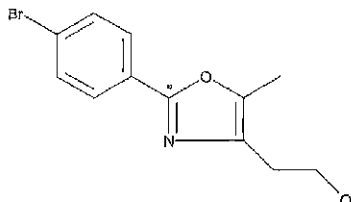
PCT/US01/22615

- 86 -

Step E

Toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester

To a solution of 2-(4-bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol



(8.89 g, 31.5 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) at rt under N_2 was added pyridine (8.74 g, 110 mmol, 8.9 mL) and DMAP (0.97 g, 7.88 mmol) followed by portionwise addition of tosyl anhydride (12.7 g, 37.8 mmol). The reaction exothermed to 32 °C and was stirred 1 h before 1N HCl (200 mL) was added. The mixture was stirred vigorously 15 min, and then the organic phase was dried (MgSO_4) and filtered through a pad of silica gel (200 mL, packed with CH_2Cl_2). After rinsing the silica gel with EtOAc (100 mL) the solution was concentrated to toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester which was used without further purification (mp 136 °C).

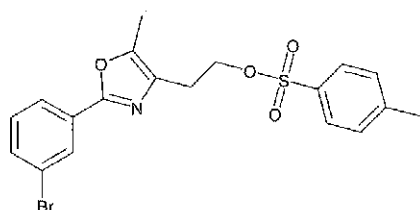
Using the corresponding alcohols, the following compounds were prepared by the same procedure:

Toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester.

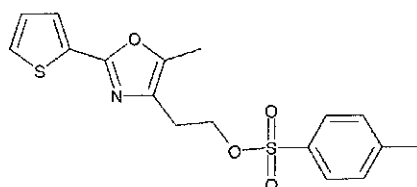
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 87 -



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). Toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethyl ester.



mp 107-109 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 4.8, 3.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethyl ester. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.78 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, J = 6.45 Hz), 2.80 (t, 2H, J = 6.45 Hz), 2.27 (s, 3H),

WO 02/18355

PCT/US01/22615

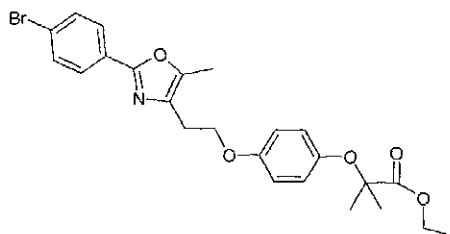
- 88 -

- 2.22 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 160.25, 144.8, 144.6, 136.5, 132.8, 130.6, 130.2, 129.6, 128.6, 128.1, 127.8, 127.6, 127.4, 127.0, 115.1, 70.1, 68.9, 25.9, 21.4, 10.0; IR (KBr) 1645, 1613, 1499, 1351, 1248, 1190, 1173, 900, 665, 556 cm^{-1} ; UV (EtOH) λ_{max} 286 nm (ϵ 22658); HRMS (ES $^+$) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ 464.1532, found 464.1531; Anal. Calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$: C, 67.37; H, 5.44; N, 3.02. Found C, 66.59; H 5.33; N, 3.06

10

Step F

2-(4-(2-(2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



- 15 A mixture of toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(4-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester (prepared as described in B above), 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoic acid ethyl ester (American Home Products US Pat. No 3795691) (7.06 g, 31.5 mmol) and Cs_2CO_3 (13.3 g, 41.0 mmol) was heated at 55 $^\circ\text{C}$ in DMF (45 mL) for 18 h. The reaction was partitioned between EtOAc (250 mL) and H_2O (250 mL), and the aqueous phase extracted with EtOAc (2x100 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and

WO 02/18355

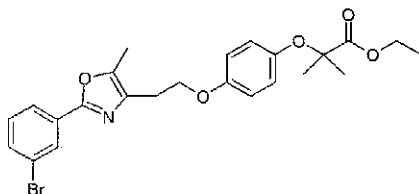
PCT/US01/22615

- 89 -

concentrated under reduced pressure to an oil which was purified by column chromatography (1500 mL SiO₂, hexanes to 10% EtOAc/hexanes) to provide 2-(4-(2-[2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester (6.81 g, 44%) as a off-white solid: Rf = 0.48 in 35% EtOAc/hexanes; mp 78-79 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 4H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H) and by-product 2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-vinylloxazole (1.81 g, 22%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

The following compounds were prepared by the same procedure using toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethyl ester, respectively:

2-(4-(2-[2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



Rf = 0.39 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.49 (ddd, J =

WO 02/18355

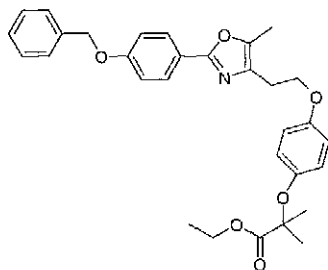
PCT/US01/22615

- 90 -

8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 4H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) 510.1 (M+Na)⁺, 488.1 (M+H)⁺.

5 2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester. MS (ES) m/e 416.2 (M+1).

2-(4-(2-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



10

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.01 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.83-6.69 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.25-4.09 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.29 (t, 3H, $J = 9.2$ Hz); ¹³C

15 (125 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 160.3, 159.5, 154.4, 148.9, 144.5, 136.5, 132.1, 128.5, 128.1, 127.7, 127.5, 121.9, 121.6, 115.7, 115.1, 114.9, 79.7, 70.1, 67.0, 61.2, 26.3, 25.3, 14.1, 10.1; IR (KBr) 2987, 2874, 1729, 1614, 1505, 1287, 1245, 1228, 1171, 1142, 1022, 838 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 286 nm

20

(ε 24476); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₃₁H₃₄NO₆ 516.2386, found 516.2362; Anal. Calc'd for C₃₁H₃₄NO₆: C, 72.21; H, 6.45; N, 2.71. Found C, 71.90; H 6.62; N, 2.51

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 91 -

Step G

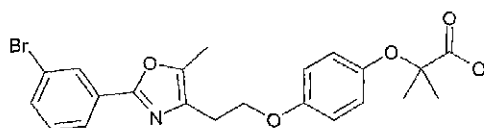
2-(4-(2-(2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid

2-(4-(2-(2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester was hydrolyzed as described in Example 1 to provided the product: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

10

The following compounds were hydrolyzed by the same procedure:

Example 9A: 2-(4-(2-(2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid

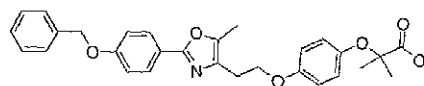


15

mp 158-159 $^{\circ}\text{C}$; Rf = 0.1 in 6:4 EtOAc:hexanes; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (EI) 461.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Example 9B: 2-(4-(2-(2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 2H, J = 7.82 Hz), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.01 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.90-6.84 (m, 2H),

WO 02/18355

PCT/US01/22615

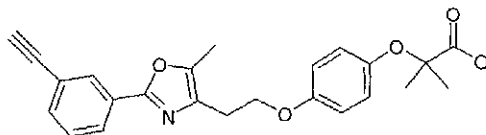
- 92 -

6.80-6.74 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.934 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₅H₂₇NO₆ 488.2073, found 488.2058.

5

Example 10

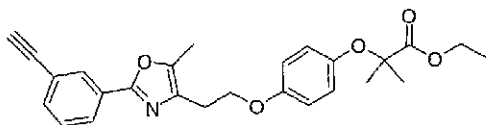
2-(4-(2-(2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



10

Step A

2-(4-(2-(2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



15 A solution of 2-(4-(2-(2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)-phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (780 mg, 1.6 mmol), tributyl-(ethynyl)stannane (1.02 g, 3.2 mmol, 0.934 mL), and Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.08 mmol) in THF (80 mL) was heated at reflux for 18 h. The
20 reaction mixture was cooled to rt, concentrated to a dark green paste, and filtered through a plug of silica gel (50 g, 1:4 EtOAc:hexanes). The material was further purified by two iterations of column chromatography (40 g SiO₂, 1:4

WO 02/18355

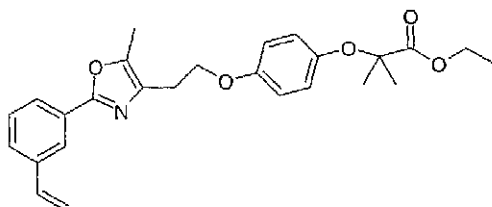
PCT/US01/22615

- 93 -

EtOAc:hexanes) to provide the product (550.5 mg, 79%) as a faintly green oil: Rf = 0.30 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.81-6.72 (m, 4H), 4.22-4.12 (m, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) 456.2 (M+Na)⁺, 434.2 (M+H)⁺.

Using tributyl(vinyl)tin and tributyl(phenylethynyl)tin, respectively, the following compounds were prepared by the same procedure:

10 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-vinylphenyl)oxazol-4-yl] ethoxy}phenoxy)propionic acid ethyl ester



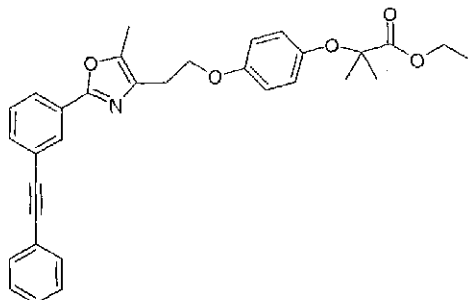
Rf = 0.29 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.50-7.34 (m, 3H), 6.80-6.69 (m, 4H), 5.82 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.24 (t, 3H); MS (EI) 436.2 (M+H)⁺.

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy) propionic acid ethyl ester

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 94 -



R_f = 0.46 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.40-7.28 (m, 4H), 6.81-6.72 (m, 4H), 4.21-4.14 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.23 (t, 3H); MS (EI) 532.2 (M+Na)⁺, 510.2 (M+H)⁺.

Step B

2-(4-(2-(2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methyl propionic acid
 2-(4-(2-(2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester (94.7 mg, 0.218 mmol) was hydrolyzed according to the procedure in Example 2, Step D to provide the product (67.2 mg, 76%) as a white solid: R_f = 0.10 in 6:4 EtOAc:hexanes; mp = 131-134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.83-6.74 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (EI) 428.1 (M+Na)⁺, 406.2 (M+H)⁺.

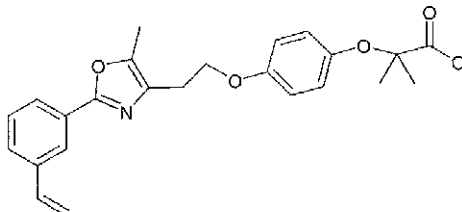
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 95 -

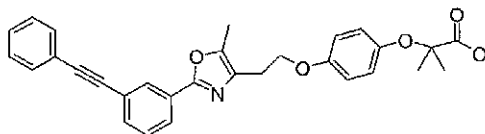
The corresponding esters were hydrolyzed according to the aforementioned procedure:

Example 10A: 2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-vinylphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy) propionic acid



5 R_f = 0.19 in 6:4 EtOAc:hexanes; mp = 137-139 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.88-6.77 (m, 4H), 5.82 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); MS (EI) 430.2 (M+Na)⁺, 408.2 (M+H)⁺.

Example 10B: 2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy) propionic acid



15 R_f = 0.15 in 6:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 6.89-6.76 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); MS (EI) 504.1 (M+Na)⁺, 482.1 (M+H)⁺.

WO 02/18355

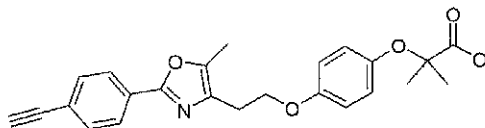
PCT/US01/22615

- 96 -

Example 11

2-(4-(2-(2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)
phenoxy)-2-methylpropionic acid

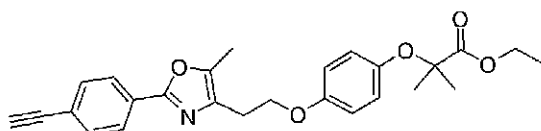
5



Step A

2-(4-(2-(2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)
phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

10



2-(4-(2-(2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (298
 15 mg, 0.610 mmol) was coupled with tributyl(ethynyl)stannane according to the procedure in Example 10 Step A, to provide the product (324.6 mg, 49%) as an off-white solid: Rf = 0.43 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.80-6.68 (m, 4H), 4.20-4.11 (m, 4H), 3.12 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 1.21 (t, 3H); MS (EI) 456.2 (M+Na)⁺, 434.2 (M+H)⁺.

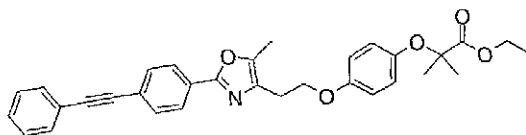
The following compound was prepared by the same procedure, using tributyl(phenylethynyl)stannane:

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 97 -

2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(4-phenylethynylphenyl)-oxazol-4-yl)ethoxy)-phenoxy)propionic acid ethyl ester



Rf = 0.38 in 1:4 EtOAc:hexanes; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ
 5 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 3H)
 6.81-6.74 (m, 4H), 4.21-4.15 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.34 (s,
 3H), 1.53 (s, 6H), 1.24 (t, 3H); MS (EI) 532.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$,
 510.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Step B

2-(4-(2-(2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)-
phenoxy)-2-methylpropionic acid

2-(4-(2-(2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (53.2
 15 mg, 0.123 mmol) was hydrolyzed according to the procedure in
 Example 2, Step D to provide the product (31.7 mg, 64%) as a
 white solid; Rf = 0.11 in 6:4 EtOAc:hexanes; mp = 137-139
 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 2H), 7.50 (d, 2H),
 6.86-6.78 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.97 (t, 2H),
 20 2.37 (s, 6H), 1.51 (s, 6H); MS (EI) 428.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 406.1
 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

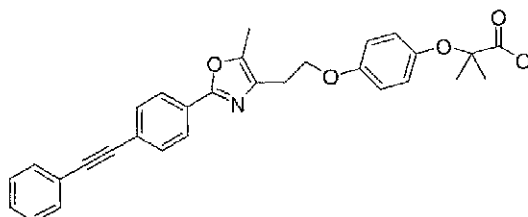
The following compound was prepared by the same
 procedure:

Example 11A: 2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(4-
 25 phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)- phenoxy)propionic
 acid

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 98 -

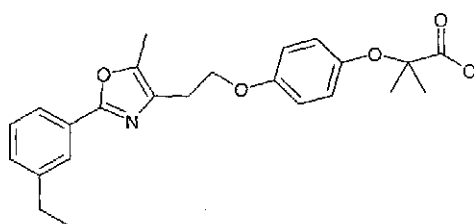


R_f = 0.12 in 6:4 EtOAc:hexanes; MS (EI) 504.2 (M+Na)⁺, 482.2 (M+H)⁺.

5

Example 12

2-(4-(2-(2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



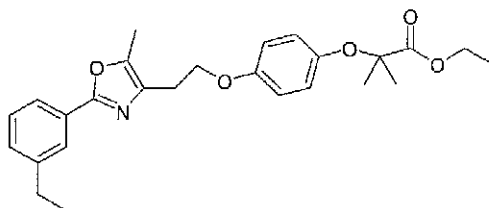
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 99 -

Step A

2-(4-(2-(2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



- 5 In a 250 mL thick-walled flask, a magnetically stirred solution of 2-(4-(2-(2-(3-ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (4.72 g, 10.9 mmol) in EtOH:EtOAc (136 mL of a 9:1 solution) was purged with nitrogen (3 x), then treated with 10% Pd/C (630 mg, 0.592 mmol Pd). The mixture was purged with H₂ (3 x), followed by application of H₂ at 50 p.s.i. for 14 h. After a subsequent nitrogen purge (3 x), the mixture was filtered through celite and concentrated to an oil, which was purified by column chromatography (350 g SiO₂, 1:9 EtOAc:hexanes to 1:4 EtOAc:hexanes) to provide the product (3.36 g, 70%) as a colorless oil: R_f = 0.34 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 4H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.26-1.23 (m, 6H); MS (EI) 460.2 (M+Na)⁺, 438.2 (M+H)⁺.
- 15
- 20

The following compound was prepared by the same procedure, using 2-methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-

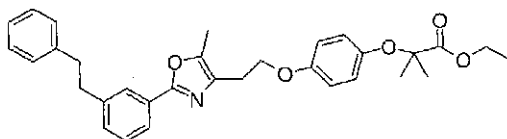
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 100 -

phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)propionic acid ethyl ester:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionic acid ethyl ester



5 Rf = 0.36 in 1:4 EtOAc:hexanes; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.80-6.72 (m, 4H), 4.23-4.16 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.24-1.19 (m, 6H); MS (EI) 536.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 514.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Step B

2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionic acid

15 2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (3.36 g, 7.86 mmol) was hydrolyzed according to the procedure in Example 2, Step D to provide the product (2.78 g, 89%) as a white solid; Rf = 0.12 in 6:4 EtOAc:hexanes; mp = 134-135
20 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (s, 6H) 1.24 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (EI) 432.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 410.1
25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

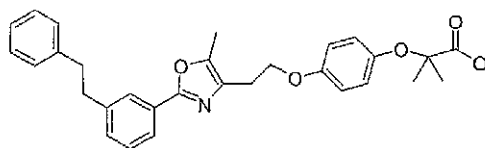
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 101 -

The following compound was prepared according to the same procedure:

Example 12A: 2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-phenethylphenyl)oxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-propionic acid



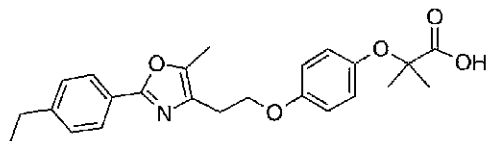
5

RE = 0.2 in 6:4 EtOAc:hexanes; mp = 124-125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.88-6.76 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); MS (EI) 508.2

10 (M+Na)⁺, 486.3 (M+H)⁺.

Example 13

2-(4-(2-(2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



15

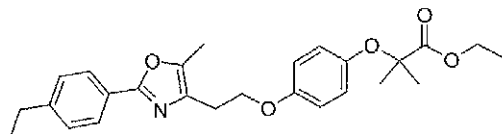
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 102 -

Step A

2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

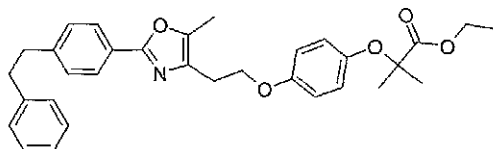


- 5 2-(4-{2-[2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester was hydrogenated according to the procedure in Example 12, Step A to provide the product (196 mg, 87%) as a colorless oil:
 Rf = 0.35 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 10 7.83 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.80-6.74 (m, 4H), 4.22-4.18 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.63 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.24-1.19 (m, 6H); MS (EI) 460.2 (M+Na)⁺, 438.2 (M+H)⁺.

By the same procedure, the following compound was prepared from 2-methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-

- 15 phenylethynylphenyl)-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionic acid ethyl ester:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionic acid ethyl ester



- 20 Rf = 0.38 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 7.82 (d, 2H), 7.24-7.16 (m, 7H), 6.82-6.74 (m, 4H), 4.22-

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 103 -

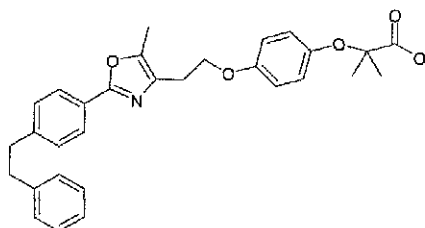
4.16 (m, 4H), 2.95-2.86 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.24-1.20 (m, 6H); MS (EI) 536.2 (M+Na)⁺, 514.2 (M+H)⁺.

Step B

- 5 2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (196 mg, 0.449 mmol) was hydrolyzed according to the procedure in Example 2, Step D to provide the product (162 mg, 88%) as a white solid; Rf = 0.08 in 6:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400
- 10 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.84-6.70 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.22 (t, 3H); MS (EI) 432.2 (M+Na)⁺, 410.2 (M+H)⁺.

The following compound was prepared according to the same procedure:

- 15 Example 13A: 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionic acid



- Rf = 0.18 in 6:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 2H), 7.22-7.10 (m, 7H), 6.88-6.78 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); MS (EI) 508.2 (M+Na)⁺, 486.2 (M+H)⁺.
- 20

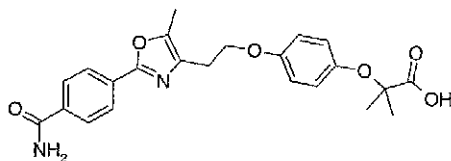
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 104 -

Example 14

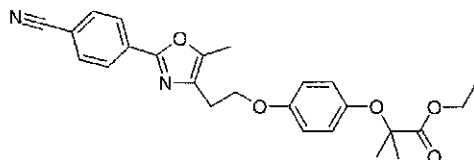
2-(4-(2-(2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



5

Step A

2-(4-(2-(2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



- 10 2-(4-(2-(2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (170 mg, 0.35 mmol), copper (I) cyanide (96 mg, 1.07 mmol), and copper (I) iodide (120 mg, 0.63 mmol) were dissolved in dimethylformamide (1.5 mL) and heated to 150 °C for 20 h.
- 15 The mixture was cooled ambient temperature and partitioned between EtOAc (20 mL) and saturated aqueous FeCl₃ (20 mL). The organic phase was washed with FeCl₃ solution, H₂O, brine and then dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography (15 mL SiO₂,
- 20 40% EtOAc/hexanes) and obtained as a clear, colorless oil (132 mg, 87%). R_f = 0.32 in 35% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (400

WO 02/18355

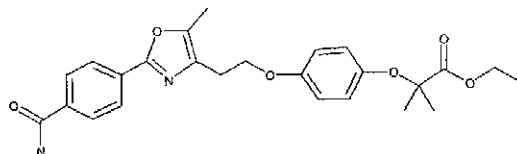
PCT/US01/22615

- 105 -

MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81-6.76 (m, 4H), 4.21 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) 457.2 (M+Na)⁺; 435.2 (M+H)⁺.

Step B

2-(4-(2-[2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



2-(4-(2-[2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (60 mg, 0.14 mmol) and potassium carbonate (30 mg, excess) were dissolved in dimethylsulfoxide (1 mL). After cooling to 0 °C, the mixture was treated with hydrogen peroxide (120 μL of a 30% aqueous solution) and then warmed to ambient temperature. After stirring for 1 h, the mixture was partitioned between EtOAc (15 mL) and H₂O. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x), and then the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide the product as a white solid (58 mg, 93%): mp 112 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81-6.77 (m, 4H), 6.12 (br s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s,

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 106 -

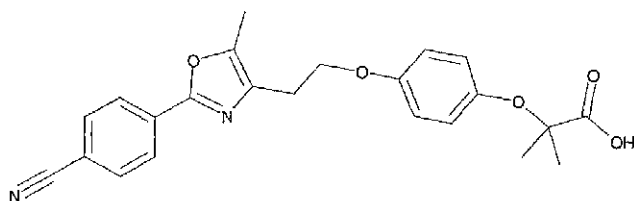
6H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) 475.2 (M+Na)⁺, 453.2 (M+H)⁺.

Step C

- 5 2-(4-(2-(2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester was hydrolyzed as described in Example 1 to provide the product as a white solid (42 mg, 90%); Rf = 0.7 in 100% EtOAc; mp 126-127 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (br s, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.42 (br s, 1H), 6.77 (m, 4H), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); MS (EI) 448.2 (M+Na)⁺, 425.1 (M+H)⁺.

Example 15

- 15 2-(4-(2-(2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



- 20 2-(4-(2-(2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (prepared as described in Example 14) was hydrolyzed according to the procedure in Example 1 to provide the product as a white solid: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75-6.74 (m,

WO 02/18355

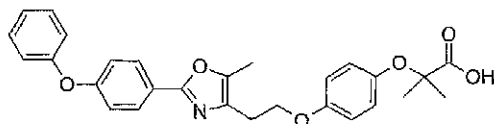
PCT/US01/22615

- 107 -

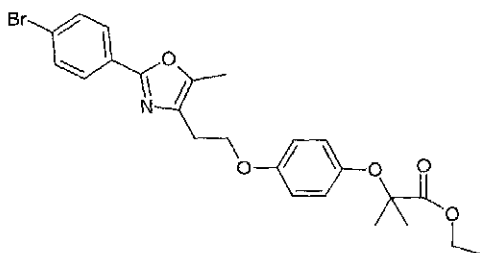
4H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H),
2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 6H); MS (EI) 407 (M+H)⁺.

Example 16

5 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionic acid



A mixture of 2-(4-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl
10 ester



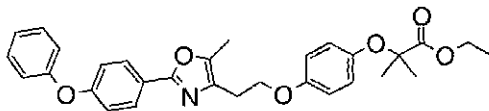
(0.30 g, 0.614 mmol), potassium phosphate (0.26 g, 1.22
mmol), 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl (0.014 g, 0.0469
mmol) and phenol (0.069 g, 0.733 mmol) in toluene (6 mL) was
15 degassed three times by successive application of vacuum to
the reaction vessel followed by nitrogen purge. Palladium
(II) acetate (0.007 g, 0.0312 mmol) was added to the
reaction and the mixture heated to reflux under nitrogen for
3h. The reaction was cooled to room temperature, diluted

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 108 -

with Et₂O, and extracted with water then 1 N NaOH (10 mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed in vacuo to give 0.316 g of crude 2-methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid ethyl ester.



MS (ES⁺) Calc'd for C₃₀H₃₁NO₆: Found m/e 502.3 (M + 1, 100%).

The crude 2-methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid ethyl ester (0.316 g, 0.614 mmol) was combined with 5 N NaOH (0.61 mL, 3.05 mmol) in absolute EtOH (20 mL) and heated to reflux for 3h. The reaction mixture was cooled, filtered through hyflo, and the solvent removed in vacuo from the filtrate. The residue was acidified with 1 N HCl (3.2 mL) and then extracted with EtOAc and water. The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed in vacuo to give 0.282 g of crude 2-methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid. Approximately 1/3 of this material was purified by LCMS to afford 0.014 g of analytically pure 2-methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 3H), 4.16 (t, 2H, J = 6.84 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.84 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₂₉NO₆ 474.1917, found 474.1929.

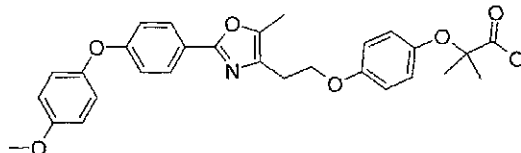
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 109 -

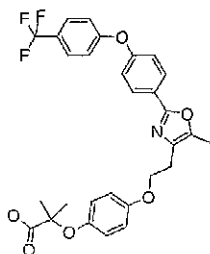
The following compounds were prepared by the same procedure using 4-methoxyphenol, 4-hydroxybenzotrifluoride, o-cresol, guaiacol, 3-tert-butylphenol, and 3-methoxyphenol, respectively:

- 5 Example 16A: 2-[4-(2-(2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid



- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.00-6.96 (m, 4H), 6.91-6.85 (m, 4H), 6.77 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.04 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₇, 504.2022, found 504.2046.

- 15 Example 16B: 2-Methyl-2-[4-(2-(5-methyl-2-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-propionic acid



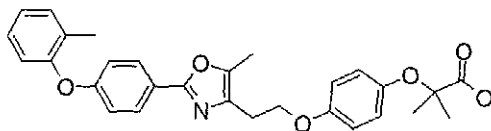
WO 02/18355

PCT/US01/22615

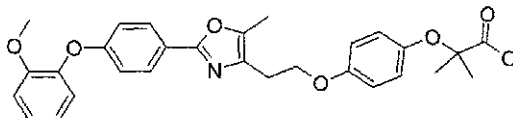
- 110 -

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.11-7.08 (m, 4H), 6.87-6.86 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₂₇NO₆F₃ 542.1790, found 542.1806.

Example 16C: 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-o-tolyloxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionic acid



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.21-7.04 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 5H), 6.72-6.70 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 6.60 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₆ 488.2073, found 488.2072. Example 16D: 2-[4-{2-[2-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy]-2-methyl-propionic acid



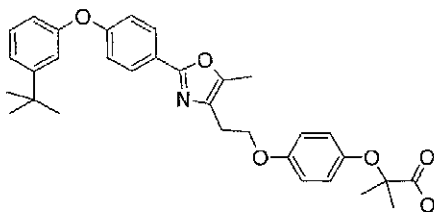
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.07-6.85 (m, 5H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₆ 504.2022, found 504.2021.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 111 -

Example 16E: 2-[4-(2-(2-[4-(3-tert-Butyl-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid



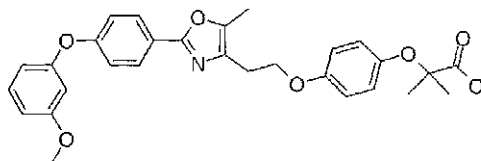
5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.18 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6$
 10 530.2543, found 530.2538.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 112 -

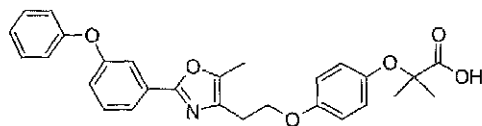
Example 16F: 2-[4-(2-(2-[4-(3-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid



5 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.79-6.77 (m, 3H), 6.76-6.62 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.45 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_7$ 504.2022, found 504.2009.

Example 17

2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid



15

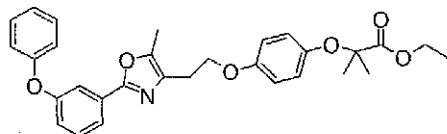
WO 02/18355

PCT/US01/22615

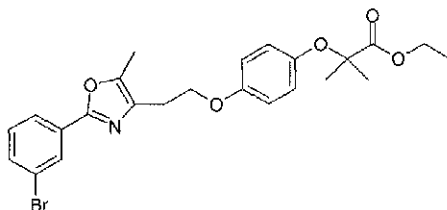
- 113 -

Step A

2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid ethyl ester



- 5 A solution of 2-(4-(2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester



- (303 mg, 0.620 mmol), phenol (116.7 mg, 1.24 mmol),
 10 potassium phosphate (276.4 mg, 1.302 mmol), palladium acetate (13.9 mg, 0.062 mmol), and 2-(di-*t*-butylphosphino) biphenyl (27.8 mg, 0.093 mmol) were combined under N₂, to which toluene (6.2 mL) was added. The mixture was heated at reflux for 4 h. After cooling to rt, the mixture was
 15 partitioned between Et₂O (20 mL) and H₂O (10mL). The layers were separated, and the organic phase was washed with 1M NaOH (10 mL), which was then dried over Na₂SO₄, and concentrated to a brown residue. The product was purified by silica gel chromatography (20 g SiO₂, 1:4 EtOAc:hexanes)
 20 to yield 104.9 mg (34%) as an oil. R_f = 0.45 in 1:4

WO 02/18355

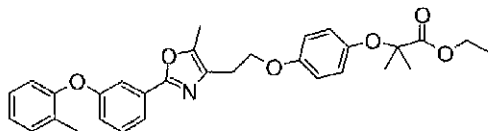
PCT/US01/22615

- 114 -

EtOAc:hexanes; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 4H), 4.23 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.28-1.24 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (EI) 540.0 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$, 502.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

The following compound was prepared by the same procedure, using 2-methylphenol:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-o-tolylloxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionic acid ethyl ester



Rf = 0.45 in 1:4 EtOAc:hexanes; MS (EI) 554.1 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$, 516.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Step B

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionic acid 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionic acid ethyl ester (104.9 mg, 0.209 mmol) was hydrolyzed according to the procedure in Example 2, Step D to provide the crude product, which was purified by LC/MS to yield the product (3.8 mg, 3.8%) as a lyophilized solid. Rf = 0.10 in 6:4 EtOAc:hexanes ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.61 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.13-6.97 (m, 3H), 6.86-6.74 (m, 4H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94 (s, J = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (EI) 474.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

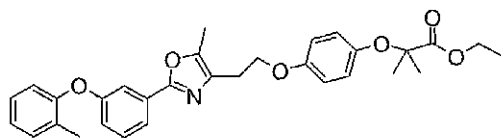
25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

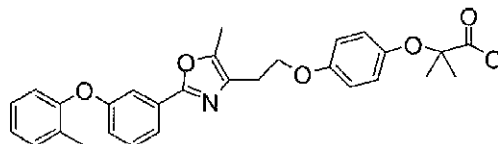
- 115 -

The following compound was prepared by the same procedure, using 2-Methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(3-o-tolyloxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)propionic acid ethyl ester



5

Example 17A: 2-Methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(3-o-tolyloxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid



10

Rf = 0.11 in 6:4 EtOAc:hexanes; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.62 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 4H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); MS (EI) 488.1 ($M + H$) $^+$.

15

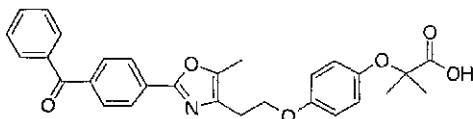
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 116 -

Example 18

2-[4-(2-(2-[4-(4-Benzoyl-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid



- 5 A mixture of 2-[4-(2-(2-[4-(4-bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.20g, 0.410 mmol), phenyl boronic acid (0.055g, 0.451 mmol), powdered K_2CO_3 (0.169 g, 1.22 mmol), potassium iodide (0.20 g, 1.20 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)
- 10 ferrocene (0.023 g, 0.0414 mmol) and palladium (II) chloride (0.007g, 0.0395 mmol) in anisole (4 mL) and then carbon monoxide was bubbled through the reaction mixture to saturate the mixture. The reaction was then heated at 80 °C in an oil bath under a carbon monoxide balloon for 2 h. The
- 15 reaction was cooled, diluted with Et_2O , and extracted with water and brine. The organic layer was dried ($MgSO_4$) and the solvent removed in vacuo to give an oil that passed over a plug of silica gel to remove most of the anisole (98:2 ratio $CH_2Cl_2:MeOH$). The resultant oil was dissolved in $EtOH$
- 20 (8 mL) and treated with 5 N $NaOH$ (0.1 mL) at reflux for 1 h. The reaction mixture was cooled, acidified with 1 N HCl (1 mL) and the reaction mixture extracted with $EtOAc$ and water to give 0.061 g of crude 2-[4-(2-(2-[4-(4-benzoyl-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-
- 25 propionic acid that was purified by LCMS to afford 0.017 g of 2-[4-(2-(2-[4-(4-benzoyl-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid.

WO 02/18355

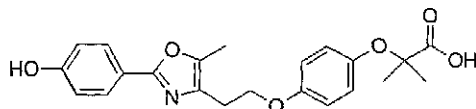
PCT/US01/22615

- 117 -

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.60), 4.21 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.52 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₂₈NO₆ 486.1917, found 486.1904.

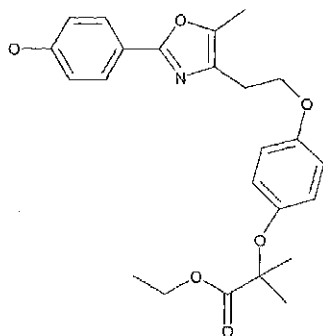
Example 19

10 2-(4-(2-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



Step A

15 2-(4-(2-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 118 -

A mixture of 2-(4-{2-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (8.16 g, 15.8 mmol) and 5% palladium on carbon (1.63 g) in tetrahydrofuran (100 mL) and methanol (100 mL) was
5 purged successively with nitrogen then hydrogen, and then stirred under a hydrogen balloon at room temperature for 18 h. The reaction mixture was filtered through hyflo and solvent was removed from the filtrate in vacuo to give an oil which was dissolved in EtOAc and dried (MgSO₄). The
10 solvent was removed in vacuo to afford 6.40 g (95%) of 2-(4-{2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (bs, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.75-6.67 (m, 4H), 6.65 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 4.17 (q, 2H, J = 6.84 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.21 (t, 3H, J = 6.84 Hz);
15 ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 160.2, 159.0, 154.3, 148.9, 144.7, 131.5, 128.1, 122.0, 121.6, 118.7, 115.9, 115.7, 114.9, 79.8, 66.8, 61.3, 25.9, 25.2, 14.1, 10.1; IR (KBr) 2985, 2941, 2809, 2606, 1742, 1731, 1507, 1442, 1277, 1233,
20 1213, 1170, 1137 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 285 nm (ε 21145), 219 nm (ε 15842); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₄H₂₆NO₆ 426.1917, found 426.1896; Anal. Calc'd for C₂₄H₂₆NO₆: C, 67.75; H, 6.40; N, 3.29. Found C, 67.22; H 6.50; N, 2.79

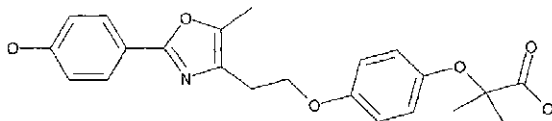
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 119 -

Step B

2-(4-(2-(2-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-
phenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 A mixture of 2-(4-(2-(2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid (0.238 g, 0.490 mmol) and 5% palladium on carbon (0.10 g) in tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (10 mL) was purged successively with nitrogen then hydrogen, and then stirred
- 10 under a hydrogen balloon at room temperature for 18 h. The reaction mixture was filtered through hyflo and solvent was removed from the filtrate in vacuo to give an oil which was dissolved in CH_2Cl_2 and dried (MgSO_4). The solvent was removed in vacuo to give a crude oil which was purified by
- 15 flash chromatography (9/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to afford 0.072 g (37%) 2-(4-(2-(2-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (bs, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.84-6.72 (m, 6H), 4.08 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.83 (t, 2H, $J =$
- 20 6.65 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.33 (s, 6H); MS (ES^+) Calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: Found m/e 398 ($M + 1$, 100%)

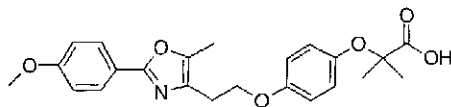
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 120 -

Example 20

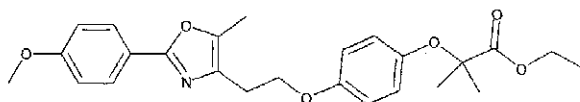
2-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



5

Step A

2-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester



- 10 A solution of 2-(4-{2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.15 g, 0.352 mmol), methyl iodide (0.15 g, 1.06 mmol), tetrabutylammonium bromide (0.023 g, 0.0713 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was treated with a 50% weight solution of NaOH
- 15 (0.1 mL), and stirred at room temperature. The reaction mixture was extracted with water and more CH_2Cl_2 and the organic layer dried (MgSO_4). The solvent was removed in vacuo to give a crude oil which was purified by flash chromatography (2/1 hexanes/EtOAc) to afford 0.038 g (25%)
- 20 2-(4-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.85 (m, 2), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 4H), 4.21-4.06 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (t, 2H, $J = 6.60$ Hz), 2.29 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.23 (t, 3H, $J = 7.33$

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 121 -

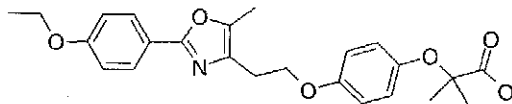
Hz); MS (ES⁺) Calc'd for C₂₅H₃₀NO₆: Found m/e 440 (M + 1, 100%).

Step B

5 2-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

A solution of 2-(4-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.036 g, 0.0819 mmol) in ethanol (5 mL) was treated
 10 with 5 N NaOH (0.1 mL) and the reaction heated to reflux for 1h. The reaction mixture was cooled and the solvent removed in vacuo. The resultant oil was acidified with 1 N HCl and extracted with EtOAc and water. The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed in vacuo to afford 0.034 g
 15 (100%) of 2-(4-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, J = 6.45 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 6.45 Hz), 2.36
 20 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₅H₂₈NO₆ 412.1760, found 412.1783. The following compounds were prepared following the same procedure using ethyl iodide, 2-iodopropane, 1-iodopropane, and 1-iodohexane, respectively:

25 Example 20A: 2-(4-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



WO 02/18355

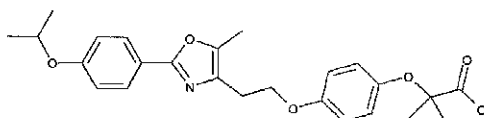
PCT/US01/22615

- 122 -

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.88 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 4H), 6.80-6.77 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 6.65 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.43 (t, 3H, J = 6.65 Hz); HRMS (ES⁺) m/z

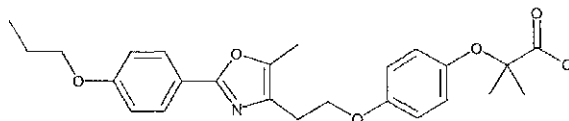
5 exact mass calcd for C₂₄H₂₈NO₆ 426.1917, found 426.1945

Example 20B: 2-(4-(2-[2-(4-Isopropoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.80 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 4H), 6.71-6.69 (m, 2H), 4.53 (septet, 1H, J = 6.25 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.28 (d, 6H, J = 6.25 Hz); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₀NO₆ 440.2073, found 440.2104

Example 20C: 2-Methyl-2-(4-(2-[5-methyl-2-(4-propoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionic acid.



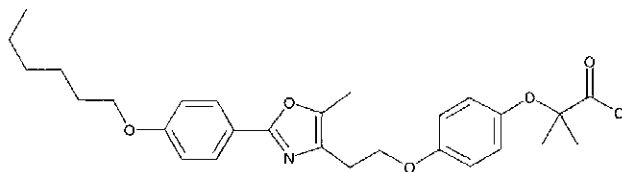
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 4H), 6.73-6.71 (m, 2H), 4.09 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.98 (t, 3H, J = 7.43 Hz); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₀NO₆ 440.2073, found 440.2047

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 123 -

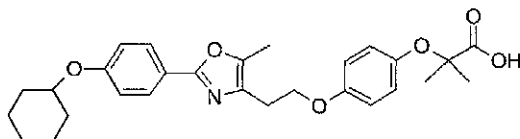
Example 20D: 2-(4-{2-[2-(4-Hexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid.



5 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 2H, $J = 8.21$ Hz), 6.86-6.81 (m, 4H), 6.71 (m, 2H, $J = 9.00$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.92 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.90 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.28 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 4H), 0.88-0.71 (m, 3H); HRMS (ES $^+$) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_8$ 482.2543, found 482.2552

Example 21

15 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 124 -

Step A

2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

To a 0 °C solution of 2-(4-{2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.60 g, 1.41 mmol), cyclohexanol (0.212 g, 2.11 mmol) and triphenyl phosphine (0.55 g, 2.10 mmol) in THF (18 mL) was added diisopropyl azodicarboxylate (0.43g, 2.12 mmol) in THF (2 mL). The reaction was warmed to room temperature and stirred under N₂ for 18 h. Silica gel was added directly to the reaction mixture and the solvent removed in vacuo to absorb the crude product onto the silica gel. The crude product was then purified by flash chromatography (3/1 hexanes/EtOAc) to afford 0.339 g (47%) 2-(4-{2-[2-(4-cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.85 (m, 2H), 6.92 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.82-6.75 (m, 4H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.42-1.25 (m, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.23 Hz); MS (ES⁺) Calc'd for C₃₀H₃₈NO₆: Found m/e 508.3 (M + 1, 100%).

Step B

2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

A solution of 2-(4-{2-[2-(4-cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (0.339 g, 0.667 mmol) in ethanol (40 mL) was treated with 5 N NaOH (0.8 mL) and the reaction heated to reflux for 1h. The reaction mixture was cooled and the

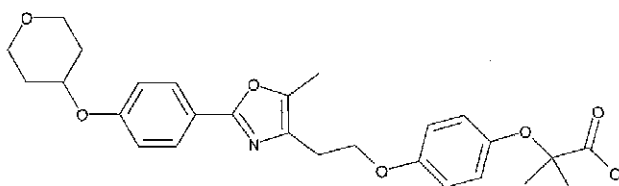
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 125 -

solvent removed in vacuo. The resultant oil was acidified with 1 N HCl and extracted with EtOAc and water. The organic layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed in vacuo to afford 0.304 g (95%) of 2-(4-(2-[2-(4-cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.85 (m, 2H), 6.89-6.73 (m, 4H), 6.71 (d, 2H, J = 9.28 Hz), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 8H), 1.38-1.20 (m, 4H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₄NO₆ 480.2386, found 480.2381. The following compound was prepared using tetrahydro-2H-pyran-4-ol:

Example 21A: 2-Methyl-2-[4-(2-(5-methyl-2-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-propionic acid



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 2H), 6.89 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₃₂NO₇ 482.2179, found 482.2189

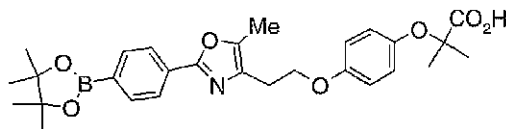
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 136 -

Example 22

2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazol-4-yl}-ethoxy)-
phenoxy]-propionic acid

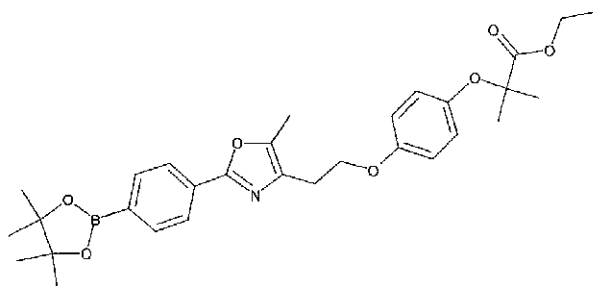


5

Step A.

2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazol-4-yl}-ethoxy)-
phenoxy]-propionic acid ethyl ester

10



A flask charged with 2-(4-(2-[2-(4-bromophenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
ethyl ester (3.00 g, 6.155 mmol), KOAc (1.81 g, 18.466
mmol), and bis(pinacolato)diboron (1.87 g, 7.387 mmol) in
DMSO (31.2 mL) was flushed and purged with N₂ three times.
[1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloro

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 127 -

palladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (905 mg, 1.108 mmol) was then added. After being stirred at 80 °C for 2 h, the reaction was checked by HPLC. The product was extracted with CH₂Cl₂ (60 mL) and washed with H₂O. The aqueous layer was back extracted with CH₂Cl₂ (60 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (50 mL), dried over NaCl, and solvent removed in vacuo. Flash chromatography using hexanes, 10 % EtOAc, 20 % EtOAc, then 40 % EtOAc provided product in quantitative yield: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, 2 H), 7.82 (d, 2 H), 6.76 (d, 2 H), 6.73 (d, 2 H), 4.22 (q, 2 H), 4.18 (t, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 1.31 (s, 12 H), 1.21 (t, 3 H); MS (EI) 536.3 (M+H)⁺.

15

Step B

2-Methyl-2-[4-(2-(5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-propionic acid

A sample of 2-methyl-2-[4-(2-(5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-propionic acid ethyl ester (55 mg, 0.103 mmol) was dissolved in 10 mL of EtOH with 3 mL of 5 N NaOH. This mixture was allowed to stir at 60 °C for 1 h. The mixture was cooled to room temperature and then acidified to pH 2 by the dropwise addition of 5 N HCl. This acidic mixture was diluted with 10 mL of H₂O and then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). The organic layers were combined, dried over NaCl, and solvent removed in vacuo which provided 49 mg (94 %) of desired acid: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 2 H), 7.95 (d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 6.74 (d, 2 H), 4.35

WO 02/18355

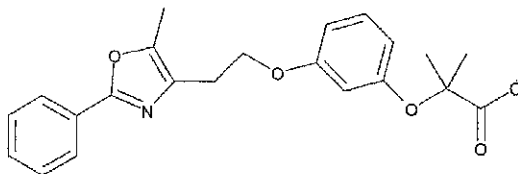
PCT/US01/22615

- 128 -

(t, 3 H), 3.25 (t, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.32 (s, 12 H); MS (EI) 508.0 (M+H)⁺.

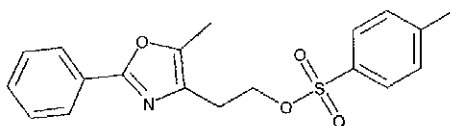
Example 23

5 2-Methyl-2-[3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]propionic acid



Step A

10 Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl ester



2-phenyl-5-methyl-4-oxazoleethanol was converted to toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl ester following the procedure described in Example 9, Step E (mp 132-134 °C).

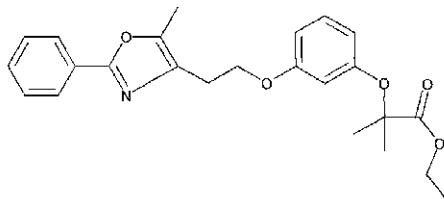
WO 02/18355

PCT/US01/22615

~ 129 ~

Step B

2-Methyl-2-(3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester



5

Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl ester (382 mg, 1.07 mmol) and 2-(3-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoic acid ethyl ester (Columbia University WO 9731530) (200 mg, 0.89 mmol) were coupled following the procedure described in Example 1 to provide the product (276 mg, 76%) as a colorless oil: Rf = 0.59 in 20% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (m, 2H) 7.40-7.38 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.36 (d, 8.0Hz), 4.22-4.15 (m, 4H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.21 (t, J = 9.4 Hz, 3H); MS (EI) 410.1 (M+H)⁺.

10

15

Step C

2-Methyl-2-(3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid

20

2-Methyl-2-(3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)propionic acid ethyl ester (276 mg) was hydrolyzed following the procedure in Example 2 to provide the product (4.30 g, 99%) as a white solid: mp 140-141 °C;

WO 02/18355

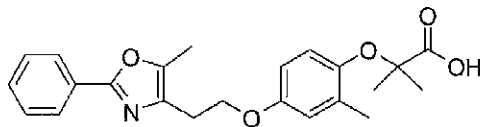
PCT/US01/22615

- 130 -

RF = 0.11 in 60% EtOAc/hexanes; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); MS (EI) 381.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 24

2-Methyl-2-(2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) propionic acid



10

Step A

2-(4-Benzoyloxy-2-formylphenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester

15 5-Benzoyloxy-2-hydroxy-benzaldehyde (Kappe, T.; Witoszynskyj, T. Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339-346) (2.28 g, 10.0 mmol), ethyl bromoisobutyrate (2.2 mL, 15 mmol), and cesium carbonate (3.26 g, 10.0 mmol) in dry DMF (25 mL) were heated at 80 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled and partitioned between water (30 mL) and ether (75 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL). The aqueous layers were back-extracted with ethyl acetate (30 mL), and the organic layer was washed with brine (20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated to a brown oil. The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate (2.5:1) to give a pale yellow solid (3.04 g, 89%); mp 65 °C; ^1H NMR

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 131 -

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.62 (s, 6H), 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 4.6, 9.0 Hz), 7.30-7.43 (m, 6H); MS (ES) m/e 343.1 [M+1].

5

Step B

2-(4-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

2-Methyl-2-(2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) propionic acid (9.00 g, 26.3 mmol) in ethanol (250 mL) was treated with 5% Pd/C (1.25 g) and hydrogen (60 psi, rt, overnight). Additional 5% Pd/C (1.25 g) was added, and the reaction was continued for 6h at 40 °C. The mixture was filtered and concentrated to a tan oil (6.25 g). This oil contained 9 mol% of 2-(4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.51 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.24 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 5.68 (brs, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 3.4, 8.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.60 (brs, 1H).

20

Step C

2-Methyl-2-(2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) propionic acid ethyl ester

A mixture of 2-(4-hydroxy-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (4.50 g, 18.9 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl) ethyl ester (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (8.43 g, 23.6 mmol), and Cs₂CO₃ (7.68 g, 23.6 mmol) was heated at 55 °C in DMF (45 mL) for 20 h. Additional toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethyl ester (2.81 g, 7.86 mmol) and

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 132 -

Cs₂CO₃ (2.56 g, 7.86 mmol) were added, and the mixture was heated at 55 °C in DMF (45 mL) for 6 h. The reaction mixture cooled and partitioned between EtOAc (200 mL) and H₂O (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL). The aqueous layers were extracted further with EtOAc (200 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate (6:1 to 4:1) to give an oil (5.81 g, 73%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.51 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.24 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 2.9, 8.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H); MS (ES) m/e 424.2 [M+1].

15

Step D

2-Methyl-2-(2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) propionic acid

A solution of 2-methyl-2-(2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy) propionic acid ethyl ester (5.00g, 11.8 mmol) in THF (30 mL) and MeOH (60 mL) was treated with 5N aqueous NaOH (20 mL). The solution was heated at 55 °C for 1 h, cooled to ambient temperature, and concentrated in vacuo. The residue was treated with ice water (20 mL), acidified with 5N aqueous HCl (25 mL), and extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to a white solid (4.46 g, 96%): mp 117 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 6.58 (dd, 1H, J = 3.4, 8.8 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.9 Hz),

30

WO 02/18355

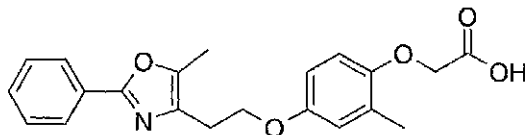
PCT/US01/22615

- 133 -

6.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H); MS (FIA) m/e 394.2 [M-1].

Example 25

5 {2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy} acetic acid



Step A

10 {4-Benzoyloxy-2-formylphenoxy} acetic acid ethyl ester
{4-Benzoyloxy-2-formylphenoxy} acetic acid ethyl ester
 was prepared from ethyl bromoacetate following the procedure described in Example 24, Step A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.27 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.17 (dd, 2H, $J = 3.2, 9.0$ Hz), 7.46-7.33 (m, 5H), 10.54 (s, 1H); MS (ES) m/e 315 (M + 1).

Step B

20 {4-Hydroxy-2-methylphenoxy} acetic acid ethyl ester
{4-Benzoyloxy-2-formylphenoxy} acetic acid ethyl ester was debenzylated following the procedure described in Example 24, Step B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (s, 3H), 4.25 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (s, 2H), 6.56 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.5$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J = 2.9$ Hz).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 134 -

Step C

{2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}
acetic acid ethyl ester

(4-Hydroxy-2-methylphenoxy) acetic acid ethyl ester and
 5 toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)
 ethyl ester were coupled as described in Example 24, Step C.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.25 (s,
 3H), 2.36 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J
 = 6.6 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.65 (s,
 10 2H), 6.72 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.94-7.97 (m, 2H); MS
 (ES) m/e 396.2 (M + 1).

Step D

{2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}
acetic acid

15 {2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy} acetic acid ethyl ester was hydrolyzed as
 described in Example 24, Step D. mp 133 °C; ¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.00 (t, 2H, J =
 20 6.2), 4.16 (t, 2H, J = 6.587), 4.58 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H, J
 = 2.9, 9.0), 6.72 (d, 1H, J = 8.8), 6.72 (d, 1H, J = 2.9),
 7.42-7.48 (m, 3H), 7.98-8.03 (m, 2H); MS (FIA) m/e 368.2 (M
 + 1).

WO 02/18355

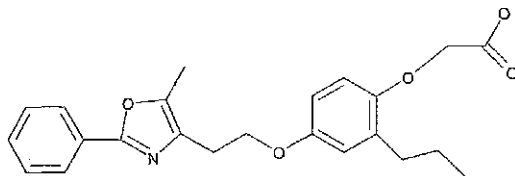
PCT/US01/22615

- 135 -

Example 26

{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}acetic acid

5



Step A

4-Benzoyloxy-2-propylphenol

2-Allyl-4-benzoyloxyphenol (WO 9728137 A1 19970807, Adams, A.D. et al.) (5.00 g, 20.8 mmol) in ethyl acetate (40 mL) was treated with 5% Pd/C (0.25 g) and hydrogen (1 atm) at ambient temperature for 18 h. The mixture was filtered and concentrated. The crude product was purified on a Biotage medium pressure chromatography system using a 40L normal phase cartridge and eluted with 10% ethyl acetate in hexanes to give a tan solid (2.8 g, 56%). Rf = 0.33 (25% EtOAc/Hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.31 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Step B

(4-Benzoyloxy-2-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester

A solution of 4-benzoyloxy-2-propylphenol (0.50 g, 1.94 mmol) in dry DMF (7 mL) was cooled in an ice bath and treated with NaH (0.15 g, 3.8 mmol, 60 % oil dispersion).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 136 -

The ice bath was removed, ethyl bromoacetate (0.43 mL, 3.9 mmol) was added, and the mixture was placed in an oil bath (T=85 °C). After 18 h, the reaction mixture was cooled and concentrated in vacuo. The residue was diluted with EtOAc, washed with brine (2x), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using 10% ethyl acetate in hexanes to give a tan solid (0.62 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.31 (m, 5H), 6.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 329 (M+1).

15

Step C

(4-Hydroxy-2-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester

A solution of (4-benzyloxy-2-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester (0.60 g, 1.83 mmol) in THF (15 mL) was treated with 5% Pd/C (75 mg) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 24 h. The mixture was filtered and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using 15% ethyl acetate in hexanes to give a tan solid (0.25 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 239 (M+1).

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 137 -

Step D

(4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester

A mixture of (4-hydroxy-2-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester (0.23 g, 0.965 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (0.41 g, 1.16 mmol), and cesium carbonate (0.41 g, 1.25 mmol) was heated at 55 °C in DMF (45 mL) for 18 h. The reaction mixture cooled, concentrated in vacuo, and partitioned between EtOAc (60 mL) and H₂O (40 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using 15% ethyl acetate in hexanes to give a tan solid (0.25 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97, (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (PIA) m/e 424 (M+1).

The following compound was prepared by the same procedure using ethyl bromoisobutyrate in step B:

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionic acid ethyl ester: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (PIA) m/e 452 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 138 -

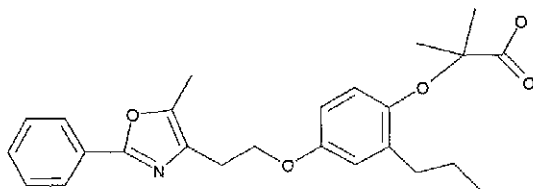
Step E

{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propylphenoxy}acetic acid

A solution of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionic acid ethyl ester (0.21g, 0.5 mmol) in MeOH (10 mL) was treated with 2.5N aqueous NaOH (1.2 mL). The solution was heated at 55 °C for 1.5 h, cooled to ambient temperature, and concentrated in vacuo. The residue was diluted with EtOAc (30 mL) and water (30 mL) and acidified to pH = 1 with 5N aqueous HCl. The organic layer was washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to a white solid (0.17 g, 86%). ¹H. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.61 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ES) m/e 396 (M+1).

The following compound was also prepared from the corresponding ester:

Example 26A: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionic acid



WO 02/18355

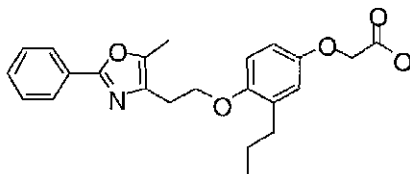
PCT/US01/22615

- 139 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H),
 7.44-7.40 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J =
 2.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (q, J =
 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz,
 5 2H), 2.37 (s, 3H), 1.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H),
 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/e 424 (M+1).

Example 27

10 {4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-
propylphenoxy}acetic acid



Step A

15 4-[2-(4-Benzoyloxy-2-propylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-
phenyloxazole

A solution of 4-benzoyloxy-2-propylphenol (1.00 g, 4.13
 mmol), 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol (Japan
 Tobacco Inc WO 9518125) (0.84 g, 4.13 mmol), and
 triphenylphosphine (1.41 g, 5.37 mmol) in THF (17 mL) was
 20 treated dropwise at ambient temperature with diisopropyl
 azodicarboxylate (0.96 mL, 5.0 mmol). After 18 h, the
 reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was
 diluted with EtOAc, washed with brine (40 mL), dried
 (Na₂SO₄), and concentrated. The crude product was purified
 25 by radial chromatography using 10-15% ethyl acetate in

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 140 -

hexanes to give the product (1.2 g, 58%). ¹H. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 8H), 6.78-6.69 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (q, J = 7 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 428 (M+1).

Step B

4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenol

10 A solution of 4-[2-(4-benzyloxy-2-propylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole. (1.2 g, 2.8 mmol) in THF (50 mL) was treated with 5% Pd/C (0.15 g) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 18 h. The mixture was filtered and concentrated. The crude product was purified by radial
15 chromatography using 15% ethyl acetate in hexanes to give a tan solid (0.74 g, 78%): ¹H. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, J = 7.8 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.65-6.47 (m, 3H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.46 (q, J = 7.2 Hz,
20 2H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H).

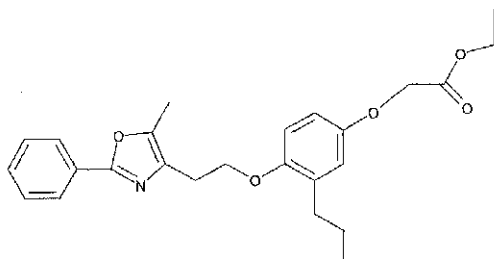
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 141 -

Step C

4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy)acetic acid ethyl ester



5

A solution of 4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenol (0.37 g, 1.10 mmol) in dry DMF (4 mL) was cooled in an ice bath and treated with NaH (0.13 g, 3.3 mmol, 60 % oil dispersion). After 10 min, ethyl bromoacetate (0.37 mL, 3.3 mmol) was added. The ice bath was removed, and the mixture was placed in an oil bath (T=85 °C). After 18 h, the reaction mixture was cooled and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc (70 mL) and water (40 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using 5% ethyl acetate in dichloromethane to give a white solid (0.34 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 3H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.61-6.63 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31-1.29 (m, 5H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 424 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 142 -

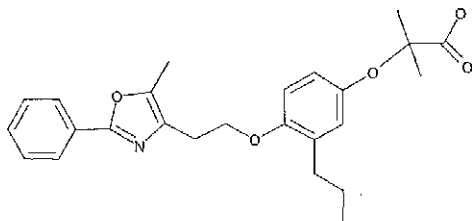
Step D

{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propylphenoxy}acetic acid

- 5 A solution of {4-[2-(5methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}acetic acid ethyl ester (0.10g, 0.24 mmol) in MeOH (5 mL) was treated with 2.5 N aqueous NaOH (0.52 mL). The solution was heated at 55 °C for 2 h, cooled to ambient temperature, and concentrated in vacuo.
- 10 The residue was diluted with EtOAc (40 mL) and water (40 mL) and acidified to pH = 1 with 5N aqueous HCl. The organic layer was washed with brine (40 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a white solid (0.080 g, 86%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 396 (M+1).

- 20 The following compound was also prepared by the same procedure using ethyl bromoisobutyrate in step C:

Example 27A: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}propionic acid



WO 02/18355

PCT/US01/22615

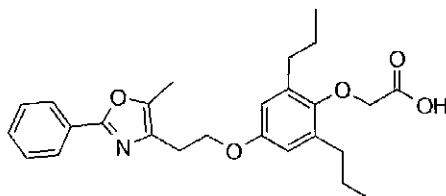
- 143 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 6.75-6.72 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

5 Rf = 0.59 (20% MeOH/CH₂Cl₂).

Example 28

{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy}acetic acid



10

Step A

2-Allyl-1-allyloxy-4-benzyloxy-benzene

A mixture of 2-allyl-4-benzyloxy-phenol (ER2-YYR-17) (35.56g, 148 mmol), allyl bromide (21.5g, 178 mmol), cesium carbonate (58g, 178 mmol) and methyl ethyl ketone (400 mL) was refluxed with stirring in a 1 L round bottomed flask. After 23h, the reaction was cooled and concentrated. The residue was partitioned between water (500 mL) and EtOAc (400 mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to a tan oil, 39.37 (95%) ER0-LKW-190A: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.45 (dd, 2H), 4.54 (dd, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.18 (m, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.46 (dd, 1H), 5.94-6.18 (m, 2H), 6.81

15

20

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 144 -

(s,2H), 6.88 (s,1H), 7.30-7.48 (m,5H), MS (ES) m/e 281 [M+1].

Step B

5 2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenol

A mixture of 2-allyl-1-allyloxy-4-benzyloxy-benzene (5.45g, 19.44 mmol) and N,N-dimethylaniline (DMA) (5 mL) was heated at reflux for 5h. The reaction was cooled and 1N H₂SO₄ (50 mL) was added. The product was extracted into EtOAc (100 mL) and washed with 1N H₂SO₄ (2x100mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to a dark brown oil 5.45g. The crude product was purified by flash chromatography (300g silica gel/6% EtOAc/hexane) to give a yellow oil 3.10 (57%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.44 (dd,4H), 4.83 (s,1H), 5.04 (s,2H), 5.19 (dd,4H), 5.97-6.14 (m,2H), 6.72 (s,2H), 7.33-7.52 (m,5H), MS (ES) m/e 281 [M+1].

Step C

(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-acetic acid ethyl ester
20 2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenol (1.507 g, 5.37 mmol), ethyl bromoacetate (0.89 mL, 8.0 mmol), and cesium carbonate (1.75 g, 5.37 mmol) in dry DMF (15 mL) were heated at 85 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled and partitioned between water (25 mL) and ethyl acetate (75 mL). The organic layer was washed with brine (25 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to an oil (2.08 g, 105%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.41 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 4.28 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.34 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.02-5.09 (m, 4H), 5.94 (ddt, 2H, J = 5.1, 10.3, 16.6 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.29-7.42 (m, 5H).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 145 -

The following compound was prepared by the same procedure: 2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (s, 6H), 3.29 (d, 4H, $J = 6.8$ Hz), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.92 (s, 2H), 5.02-5.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.80-5.90 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 5H).

Step D

10 (4-Hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester
(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (2.07 g, 5.65 mmol) in ethanol (35 mL) was treated with 5% Pd/C (0.25 g) and hydrogen (60 psi, rt, 6h). The mixture was filtered and concentrated to a viscous colorless
15 oil (1.21 g, 76%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (t, 4H, $J = 7.3$ Hz), 1.61 (sextet, 4H, $J = 7.3$ Hz), 2.53-2.57 (m, 4H), 4.29 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (s, 2H), 4.46 (brs, 1H), 6.49 (s, 2H).

The following compound was prepared by the same procedure: 2-(4-Hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester: 623 mg (80%).

Step E

25 (4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester

A mixture of (4-hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (240 mg, 0.89 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethyl ester (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (400 mg, 1.12 mmol), and Cs_2CO_3 (360
30 mg, 1.10 mmol) was heated at 55 °C in DMF (5 mL) for 20 h. The reaction mixture cooled and partitioned between EtOAc

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 146 -

(30 mL) and H₂O (10 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using hexanes:ethyl acetate (8:1 to 6:1) to give an oil (244 mg, 59%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.60 (sextet, 4H, J = 7.6 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.53-2.56 (m, 4H), 3.05 (brt, 2H), 4.20 (brt, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.30 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 8.02-8.09 (m, 2H).

The following compound was prepared by the same procedure: 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy]-propionic acid ethyl ester: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.41 (s, 6H), 1.59 (sextet, 4H, J = 7.3 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.26 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 6.52 (s, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.96 (dd, 2H, J = 1.5, 7.8 Hz).

Step F
4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy)-acetic acid

A solution of {4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy}-acetic acid ethyl ester (244 mg, 0.524 mmol) in THF (3 mL) and MeOH (6 mL) was treated with 2.5N aqueous NaOH (2 mL). The solution was heated at 55 °C for 2.5 h, cooled to ambient temperature, and concentrated in vacuo. The residue was treated with ice water (1 mL) and acidified with 5N aqueous HCl (2 mL). The mixture with CH₂Cl₂ (3 mL) was transferred to a ChemElute cartridge (5 g) and eluted with CH₂Cl₂ (40 mL). The eluent

WO 02/18355

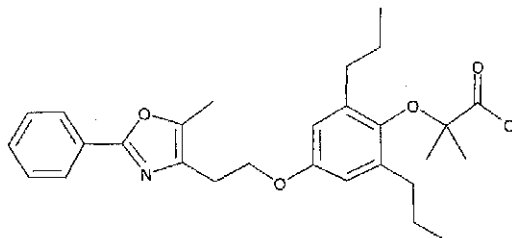
PCT/US01/22615

- 147 -

was concentrated to a white foam (228 mg, 100%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.60 (sextet, 4H, $J = 7.6$ Hz), 2.37 (s, 3H), 2.50-2.54 (m, 4H), 2.98 (brt, 2H), 4.19 (brt, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.42-7.43 (m, 3H), 7.98-7.99 (m, 2H); MS (ES) m/e 438.2 $[\text{M}+1]$.

The following compound was hydrolyzed by the same procedure:

Example 28A: 2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy)-propionic acid



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (s, 6H), 1.51 (sextet, 4H, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 4H), 2.88 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 4.51 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 6.54 (s, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.94-7.96 (m, 2H); MS (FIA) m/e 466.4 $[\text{M}+1]$.

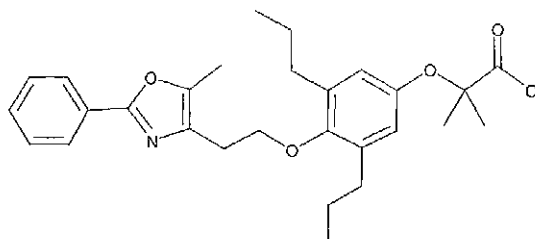
WO 02/18355

PCT/US01/22615

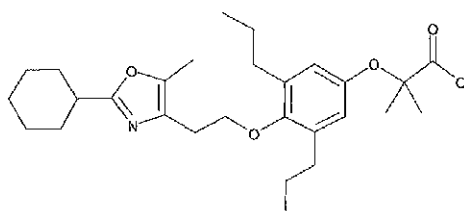
- 148 -

Example 29

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-propionic acid



5 and 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



Step A

10 4-[2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-ethyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazole

A mixture of 2,6-diallyl-4-benzyloxy-phenol (520 mg, 1.85 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethyl ester (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (828 mg, 2.32 mmol), and Cs₂CO₃ (604 mg, 1.85 mmol) was heated at 55 °C in DMF (5 mL) for 20 h. Additional toluene-4-sulfonic

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 149 -

acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethyl ester (300 mg, 0.839 mmol) and Cs_2CO_3 (200 mg, 0.614 mmol) were added, and the mixture was heated for 18 h. The reaction mixture was cooled and partitioned between EtOAc (40 mL) and H_2O (10 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude product was purified by radial chromatography using hexanes:ethyl acetate (8:1) to give a colorless oil (722 mg, 83%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.33 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.96 (s, 2H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.84-5.94 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 8H), 7.99 (dd, 2H, $J = 2.0, 7.8$ Hz).

Step B

15 4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenol and 4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenol

4-[2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-ethyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazole (722 mg, 1.54 mmol) in ethanol (35 mL) was treated with 5% Pd/C (0.90 g) and hydrogen (60 psi, rt, 18h). The mixture was filtered and concentrated to a viscous colorless oil (377 mg, 76%) as a ~1:1 molar mixture of the title compounds: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.20-1.40 (m, 1.5H), 1.45-1.58 (m, 6H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.26 (s, 1.5H), 2.39 (s, 1.5), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.94 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.84 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.93 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 6.44 (brs, 2H), 7.38-7.42 (m, 1.5H), 7.98-8.00 (m, 1H).

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 150 -

Step C

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and 2-(4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

A mixture of 4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenol and 4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenol (377 mg, 0.993 mmol), ethyl bromoisobutyrate (0.29 mL, 2.0 mmol), and Cs₂CO₃ (326 mg, 1.00 mmol) was heated at 55 °C in DMF (5 mL) for 16 h. Additional bromo ester (0.29 mL) and Cs₂CO₃ (326 mg) were added, and the mixture was heated for 7 h. The reaction mixture cooled and partitioned between EtOAc (30 mL) and H₂O (10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate (100:0 to 5:1) to give a colorless oil (450 mg, 92%), a ~1:1 molar ratio of the title compounds:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.24 (2t, 3H, J = 7Hz), 1.2-1.4 (m, 1.5H), 1.45-1.58 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.25 (s, 1.5H), 2.38 (s, 1.5), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.94 (t, 1H, J = 6 Hz), 3.85 (t, 1H, J = 6 Hz), 3.95 (t, 1H, J = 6 Hz), 4.18 (2q, 2H, J = 7 Hz), 6.44 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1.5H), 7.98-8.00 (m, 1H).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 151 -

Step D

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-
 3,5-dipropyl-phenoxy)-propionic acid and 2-(4-[2-(2-
 Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-
 phenoxy)-2-methyl-propionic acid

A solution of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-
 oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-propionic acid
 ethyl ester and 2-(4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-
 ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl
 ester (450 mg, 0.966 mmol) in THF (5 mL) and MeOH (12 mL)
 was treated with 2 N aqueous NaOH (3 mL). The solution was
 heated at 55 °C for 2 h, cooled to ambient temperature, and
 concentrated in vacuo. The residue was acidified with 5N
 aqueous HCl (1 mL) and partitioned between EtOAc (30 mL) and
 H₂O (5 mL). The organic layer was washed with brine (10
 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to a colorless oil
 (450 mg). The mixture was separated using HPLC to give the
 title compounds as white foams.

Example 29A: 2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-
 oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-propionic acid:
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.51 (s,
 6H), 1.51 (sextet, 4H, J = 7.8 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.42-2.46
 (m, 4H), 2.96 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.96 (t, 2H, J = 6.4 Hz),
 6.57 (s, 2H), 7.41-7.43 (m, 3H), 7.98-8.01 (m, 2H).

Example 29B: 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-
 yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid:
 (482878) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, 6H, J = 7.3 Hz),
 1.20-1.40 (m, 3H), 1.24-1.60 (m, 6H), 1.52 (s, 6H), 1.68-
 1.71 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.26 (s,
 3H), 2.40 (t, 4H, J = 7.8 Hz), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.86 (t,
 2H, J = 6.1 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 6 Hz), 6.56 (s, 2H).

WO 02/18355

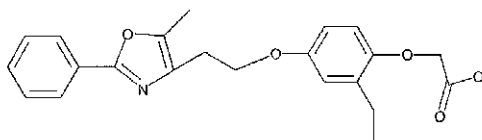
PCT/US01/22615

- 152 -

Example 30

{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid

5



Step A

4-Benzoyloxy-2-vinylphenol

10 To a flame dried 500 mL 3-neck flask under an atmosphere of argon, was charged methyltriphenylphosphonium bromide (43.8 mmol) dissolved in anhydrous THF (120 mL), followed by the dropwise addition of n-butyllithium (21.9 mL, 35.04 mmol). The dark red mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. Next 5-benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyde (2.0 g, 8.76 mmol) (Acta. Chem. Scand., Ser. B, B40(5), 400-1, (1986) was added followed by the addition of anhydrous dichloromethane (40 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The solvents were removed in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc and water (500 mL each). The organic layer was washed with brine (500 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo. The crude product was purified using the Biotage FlashElute chromatography system using a 65M normal phase cartridge, eluting with 15% EtOAc/Hexanes to give a yellow solid (1.75 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.30, (m, 4H), 7.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m,

15

20

25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 153 -

1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 17.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 11.2, 0.98$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.60 (s, 1H); MS (FIA) m/e 227 ($M+1$).

5

Step B

(4-Benzyloxy-2-vinylphenoxy)acetic acid ethyl ester

4-Benzyloxy-2-vinylphenol (0.40 g, 1.77 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (4 mL), followed by the addition of ethyl bromoacetate (0.29 mL, 2.65 mmol), and cesium carbonate (0.75 g, 2.30 mmol). The mixture was then heated for 18 h (55 °C). The reaction mixture was then cooled and concentrated in vacuo. The crude residue was partitioned between EtOAc (70 mL) and water (40 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), and removed in vacuo to give 0.56 g (100%) of a yellow solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.31 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 17.1$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 11.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (FIA) m/e 313 ($M+1$).

15

20

Step C

(2-Ethyl-4-hydroxyphenoxy)acetic acid ethyl ester

A solution of (4-benzyloxy-2-vinylphenoxy)acetic acid ethyl ester (0.55 g, 1.77 mmol) in ethanol (15 mL) was treated with 5% Pd/C (70 mg) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 18 h. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to give a tan oil (0.31g, 77%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J =$

25

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

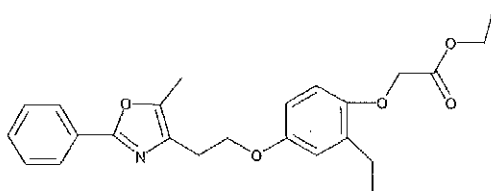
- 154 -

8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.34-0.92 (m, 6H); MS (FIA) m/e 225 ($M+1$).

5

Step D

{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester



10

A mixture of (2-ethyl-4-hydroxyphenoxy)acetic acid ethyl ester (0.29g, 1.29 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester (0.55g, 1.55 mmol), and cesium carbonate (0.55g, 1.7 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) was heated for 18 h (55 °C). The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (50 mL), washed with brine (50 mL), dried (Na_2SO_4), and removed in vacuo to give a crude oil which was purified using radial chromatography eluting with 10-15% EtOAc/Hexanes to give 0.24 g (38%) of a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.67 (q, $J =$

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 155 -

7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (PIA) m/e 424 (M+1).

The following compounds were also prepared by this procedure:

5 2-(2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.64-6.52 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (PIA) m/e 438 (M+1).

15 (2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)acetic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.69-6.62 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (t, 6.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 (M+1).

20 2-(2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18-6.53 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.26 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7 Hz, 6H); MS (ES) m/e 466 (M+1).

30 [4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]acetic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.72 (d, J = 1.5

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 156 -

Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/e 528 (M+1).

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]propionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.68-1.47 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e 556 (M+1).

{2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.35 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e 438 (M+1).

2-{2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/e 466 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 157 -

2-(2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 506.3 (M+1).

5 2-(4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2-cyclohexylmethyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 582.3 (M+1).

2-(4-[2-(2-Biphenyl-3-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2-cyclohexylmethyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 582.3 (M+1).

10 2-(2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 3.7 Hz, J = 4.9 Hz), 6.57-6.64 (m, 3H), 4.23 (q, 2H, J = 7.0), 4.15 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.92 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.43 (d, 2H, J = 6.8), 2.34 (s, 3H), 1.56-1.67 (m, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.12-1.19 (m, 3H), 0.89-0.98 (m, 2H), MS (ES) m/e 512.3 (M+1).

20 2-(2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 512.4 (M+1).

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy)propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 515 (M+1).

25 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 520 (M+1).

2-(4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 590 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 158 -

2-{4-[2-(3-Biphenyl-3-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 590 (M+1).

5

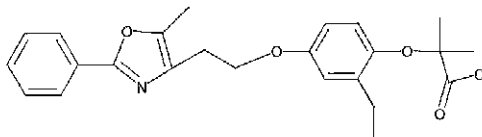
Step E

{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid

A solution of {2-ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester (0.22 g, 0.54 mmol) in ethanol (10 mL) was treated with 2.5 N aqueous NaOH (0.4 mL), and heated at 55°C for 2 h. The reaction was cooled to ambient temperature and concentrated down to near dryness. The residue was then diluted with EtOAc (40 mL) and water (20 mL) and acidified to pH = 1 with 1N aqueous HCl. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give a white solid (0.18g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 382 (M+1).

The following compounds were also prepared from their corresponding esters:

Example 30A: 2-{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}2-methylpropionic acid



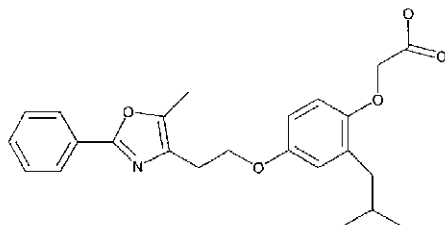
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 159 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.79-6.58 (m, 3H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (FIA) m/e 410 (M+1).

Example 30B: {2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid



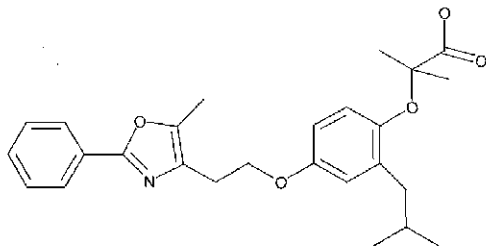
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 6.69-6.61 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES) m/e 410 (M+1).

Example 30C: 2-{2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid

WO 02/18355

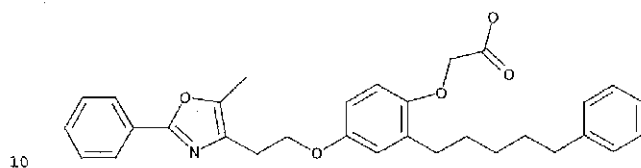
PCT/US01/22615

- 160 -



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS (FIA) *m/e* 424 (M+1).

Example 30D: [4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]acetic acid



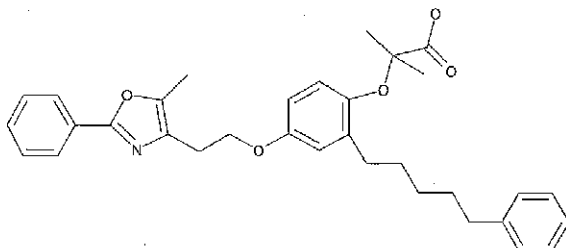
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.9, 2.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.42-1.33 (m, 2H); MS (ES) *m/e* 500 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 161 -

Example 30E: 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2'-(5-phenylpentyl)phenoxy]propionic acid

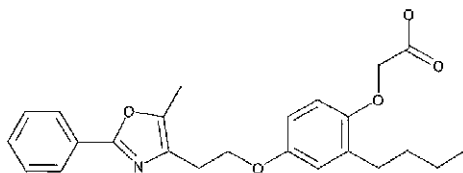


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.23-1.33 (m, 2H); MS (ES) m/e 528 ($M+1$).

10

Example 30F: (2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)acetic acid



15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J =

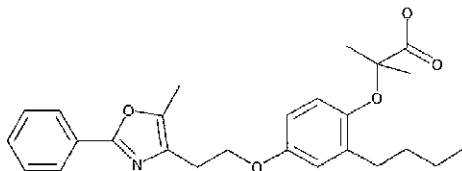
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 162 -

8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.36 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 ($M+1$).

Example 30G: 2-[2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy]-2-methylpropionic acid



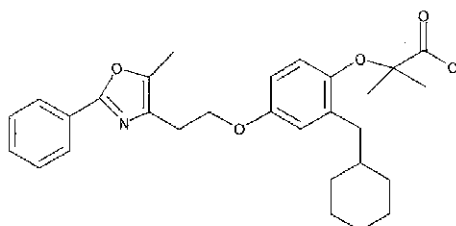
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 8H), 1.34 (quintet, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 438 ($M+1$).

Example 30H: 2-[2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

WO 02/18355

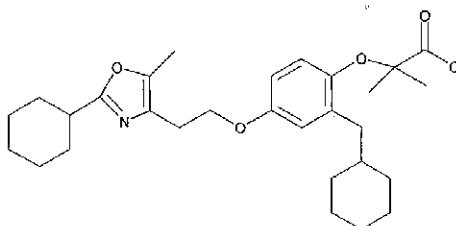
PCT/US01/22615

- 163 -



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.96 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 6.73 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.9 Hz), 4.13 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.59-1.61 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.21 (s, 2H), 1.10-1.14 (m, 5H), 0.84-0.90 (m, 2H), MS (ES) m/e 478.2 (M+1).

Example 30I: 2-(2-cyclohexylmethyl-4-[(2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy]-2-methylpropionic acid



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.9 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.39 (d, 2H,

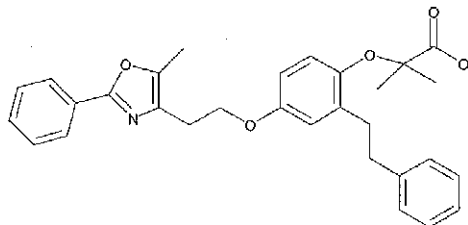
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 164 -

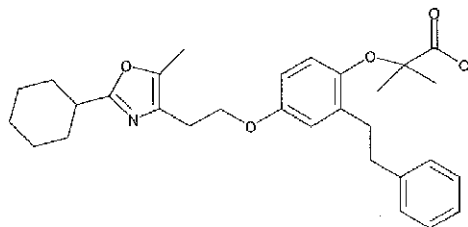
$J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 5H), 1.51 (s, 6H), 0.85-1.41 (m, 15H), MS (ES) m/e 484.3 (M+1).

Example 30J: 2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy)propionic acid)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, $J = 6.8, 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.47-7.46 (m, 3H), 7.31-7.14 (m, 5H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 8.8, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.16 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), MS (ES) m/e 486 (M+1).

Example 30K: 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy)-2-methylpropionic acid)



15

WO 02/18355

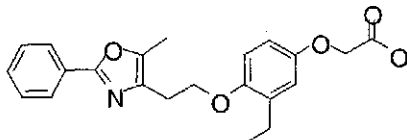
PCT/US01/22615

- 165 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.15 (m, 5H), 6.74-6.68 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26-2.02 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 7H), 1.49-1.25 (m, 4H). MS (ES) m/e 492 (M+1).

Example 31

3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)acetic acid



10

Step A

4-[2-(4-Benzoyloxy-2-vinylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole

15 A mixture of 4-benzoyloxy-2-vinylphenol (0.88 g, 3.89 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl) ethyl ester (1.67 g (4.67 mmol) and cesium carbonate (1.65g (5.06 mmol) in anhydrous DMF (8 mL) was heated for 18 h at 55°C. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (50 mL), washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and removed in vacuo to give a crude oil which was purified using the Biotage FlashElute chromatography system using a 40L normal phase cartridge, eluting with 10-15% EtOAc/Hexanes to give a white solid (1.35 g, 84%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 8H), 7.11 (d, J =

20

25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 166 -

2.0 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 18.1, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 11.2, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (FD) m/e 411 (M+).

5 Step B

3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-yl)ethoxy]phenol

A solution of 4-[2-(4-benzyloxy-2-vinylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole (1.30 g, 3.16 mmol) in ethanol (100 mL) was treated with 5% Pd/C (160 mg) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 18 h. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to give a tan solid (0.65g, 64%):
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.98 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85-2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7 Hz, 3H); HRMS: Calc'd = 324.1599; Found = 324.1597.

Step C

{3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester

A mixture of 3-ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-yl)ethoxy]phenol (0.29 g, 0.90 mmol), ethyl bromoacetate (0.25 mL, 2.25 mmol) and cesium carbonate (0.45 g, 1.38 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) was heated for 24 h at 55°C.
 The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc (50 mL) and water (40 mL), washed with brine, dried (Na₂SO₄), and removed in vacuo to give a crude oil which was purified using radial chromatography eluting with 2% EtOAc/MeCl₂ to give a white solid (0.25g, 68%):
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H, 7.45-7.39 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 2H,

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 167 -

6.64 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 (M+1).

5 The following compounds were also prepared by this procedure:

2-(3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.3, 2.9$ Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.72-6.61 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 4H), 2.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.3$ Hz); MS (FIA) m/e 438 (M+1).

15 {3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 20 5H), 0.82 (d, $J = 7$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 (M+1).

2-(3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.72-6.65 (m, 3H), 4.23 (q, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.37-2.35 (m, 5H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.27 (t, 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 466 (M+1).

[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]acetic acid ethyl ester, ^1H NMR (400 30 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 8.8$

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 168 -

Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.35-1.03 (m, 5H); MS (ES) m/e 528 (M+1).

5 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenyl-pentyl)phenoxy]propionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.71-6.62 (m, 3H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.38-1.23 (m, 5H); MS (FIA) m/e 556 (M+1).

15 {3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}acetic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 5H), 0.85 (t, J = 7.0

20 Hz, 3H); MS (ES) m/e 438 (M+1).
2-{3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.32-1.25 (m, 5H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/e 466 (M+1).

30 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-phenethylphenoxy]propionic acid ethyl ester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz,

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 169 -

3H), 7.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H),
 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.67 (d,
 $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.24-4.11 (m, 4H), 2.96 (t, $J = 6.4$ Hz,
 2H), 2.80 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.27 (t, $J =$
 5 7.1 Hz, 3H), MS (ES) m/e 514 (M+1).
 2-{[3-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-
 yl)ethoxy]phenoxy]-2-methylpropionic acid ethyl ester, ^1H
 NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 2H), 7.43-
 7.39 (m, 3H), 6.72-6.63 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 4H), 2.95 (t,
 10 $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97-2.93 (m, 5H), 1.59-1.52 (m, 10 H),
 1.46-1.38 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10-1.03 (m,
 3H), 0.90-0.73 (m, 2H), MS (ES) m/e 506 (M+1).
 2-{[4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-
 yl)ethoxy]phenoxy]-2-methyl-propionic acid ethyl ester. MS
 15 (ES) m/e 416.3 (M+1).

Step D

[3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-
 yl)ethoxy]phenoxy]acetic acid

20 A solution of [3-ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-
 yl)ethoxy]phenoxy]acetic acid ethyl ester (0.23 g, 0.57
 mmol) in ethanol (10 mL) was treated with 2.5 N aqueous NaOH
 (1.1 mL), and heated at 55°C for 2 h. The reaction was
 cooled to ambient temperature and concentrated down to near
 25 dryness. The residue was then diluted with EtOAc (40 mL)
 and water (20 mL) and acidified to pH = 1 with 1N aqueous
 HCl. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried
 (Na_2SO_4) and concentrated in vacuo to give a white solid
 (0.18 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 7.8,$
 30 2.9 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H),
 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H),

WO 02/18355

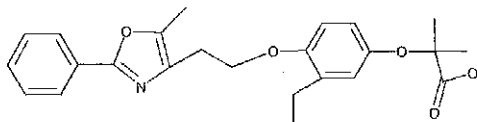
PCT/US01/22615

- 170 -

4.58 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 382 (M+1).

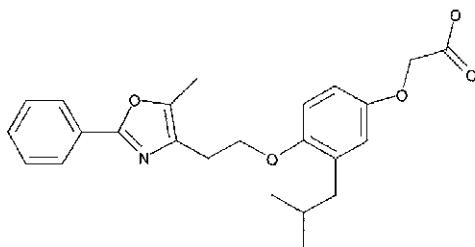
The following compounds were also prepared from their corresponding esters:

Example 31A: 2-(3-Ethyl-4-{2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionic acid



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, $J = 7.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.77-6.69 (m, 3H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES) m/e 410 (M+1).

Example 31B: (3-Isobutyl-4-{2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy}phenoxy)acetic acid



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.3$, 2.4 Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 6.74-6.63 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.15 (t,

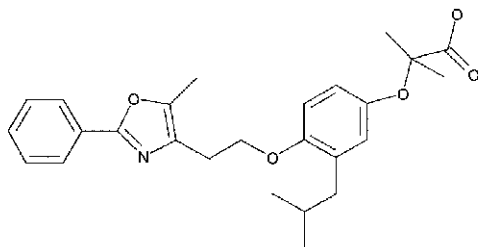
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 171 -

$J = 6.4$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 410 (M+1).

Example 31C: 2-(3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid



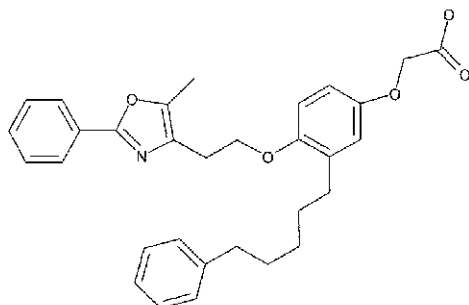
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.78-6.70 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.39-2.34 (m, 5H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ES) m/e 438 (M+1).

Example 31D: [4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]acetic acid

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 172 -



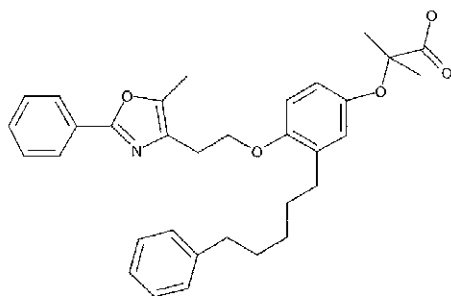
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ .96 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H),
 7.43-7.39 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H),
 5 6.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8,
 2.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98
 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.61-
 1.48 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 2H); MS (ES) m/e 500 (M+1).

Example 31E: 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-
 10 phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]
 propionic acid

WO 02/18355

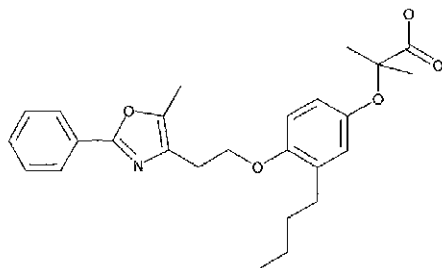
PCT/US01/22615

- 173 -



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ .96 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 3H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.52 (quintet, J = 8.1 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.61-1.46 (m, 10H), 1.34-1.25 (m, 2H); MS (ES) m/e 528 (M+1).

Example 31F: 2-(3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid



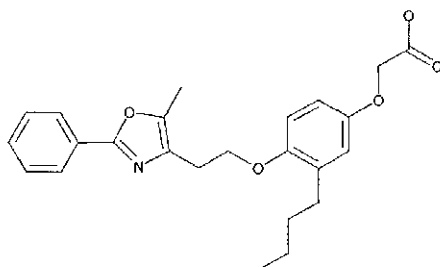
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 174 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H),
 7.45-7.40 (m, 3H), 6.74-6.69 (m, 3H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz,
 2H), 3.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H),
 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29
 5 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES) m/e
 438 (M+1).

Example 31G: (3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-
 4-yl)ethoxy]phenoxy)acetic acid



10

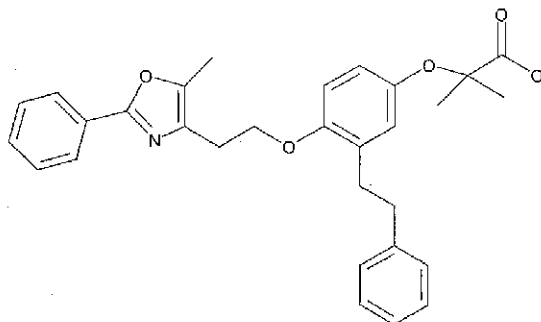
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 2H),
 7.45-7.40 (m, 3H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J =
 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H),
 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (t,
 15 J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (q, J = 7.8 Hz, 2H),
 1.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (ES)
 m/e 410 (M+1).

Example 31H: 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-
 phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-phenethylphenoxy]propionic acid)

WO 02/18355

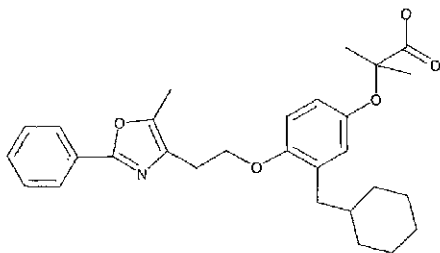
PCT/US01/22615

- 175 -



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.15 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), MS (ES) m/e 486 (M+1).

Example 31I: 2-(3-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid



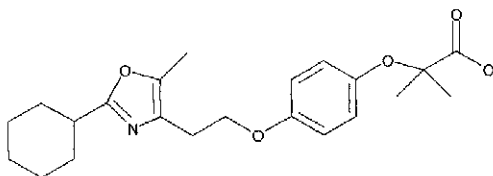
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 176 -

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 2H),
 7.45-7.38 (m, 3H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J =
 2.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz,
 2H), 2.40-2.34 (m, 5H), 1.60-1.51 (m, 10 H), 1.46-1.39 (m,
 5 1H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.98-0.82 (m,
 2H), MS (ES) m/e 478 (M+1).

Example 31J: 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-
 yl)ethoxy]phenoxy)-2-methyl-propionic acid.



10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.74 (d,
 2H, J = 9.3 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.97 (t, 2H, J =
 5.9 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.99-2.29 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H),
 1.68-1.71 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.21-
 15 1.39 (m, 3H), MS (ES) m/e 388.4 (M+1).

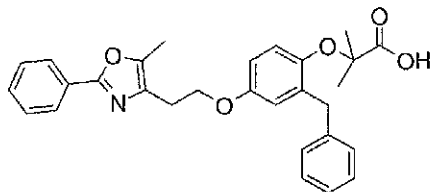
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 177 -

Example 32

2-(2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-3-methylpropionic acid



5

Step A

4-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenol

A solution of phenol (Kappe, T.; Witoszynskyj, T. Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339-346) (1.14 g, 5.00 mmol) in THF
 10 (15 mL) was cooled in a dry ice/acetone bath and treated dropwise with phenyllithium (7.5 mL, 13.5 mmol, 1.8M in cyclohexane/ethyl ether 70/30). The reaction mixture was allowed to warm gradually to ambient temperature. After 18 h, the reaction was quenched with aqueous saturated NH_4Cl
 15 solution (1 mL) and partitioned between EtOAc (50 mL) and 1N HCl (20 mL). The organic layer was washed with brine (75 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to a brown oil (2.3 g). The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate (3:1 to 2:1) to give a pale
 20 yellow oil (1.42 g, 93%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.79 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.81 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz), 7.28-7.38 (s, 10H); MS (ES) m/e 305 [M-1].

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 178 -

Step B

2-[4-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid ethyl ester

4-Benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenol (690 mg, 2.25 mmol) and Cs_2CO_3 (734 mg, 2.25 mmol) in DMF (7 mL) was treated with ethyl bromoisobutyrate (0.66 mL, 4.5 mmol) and heated at 55 °C for 16 h. Additional bromo ester (0.40 mL, 1.23 mmol) and Cs_2CO_3 (400 mg, 1.23 mmol) were added and the reaction mixture was heated for 40 h. The mixture was cooled and partitioned between EtOAc (30 mL) and H_2O (10 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate to give a pale yellow oil (615 mg, 65%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.19 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.97 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (dd, 2H, $J = 3.2, 9.0$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.22-7.39 (m, 10).

Step C

2-(2-Benzyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

A solution of 2-[4-benzoyloxy-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionic acid ethyl ester (1.67 g, 3.97 mmol maximum) in ethanol (50 mL) was treated with 5% Pd/C (0.42 g) and hydrogen (60 psi, rt, 18h). The mixture was filtered and concentrated to a viscous colorless oil (1.15 g, 91%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.51 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 4.30 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 4.93 (brs, 1H), 6.58-6.66 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 5H); MS (ES) m/e 315 $[\text{M}+1]$.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 179 -

Step D

2-(2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

5 A mixture of 2-(2-benzyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (1.14 g, 3.63 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethyl ester (Japan Tobacco Inc WO 9518125) (1.68 g, 4.71 mmol), and Cs₂CO₃ (1.77 g, 5.45 mmol) was heated at 55 °C in DMF (10 mL) for 72 h. The reaction mixture cooled and partitioned between EtOAc (30 mL) and H₂O (10 mL). The organic layer was washed with brine (15 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using hexanes:ethyl acetate (8:1) to give an oil (1.2 g, 66%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, 2H, J = 7.8, 2.9 Hz), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.65 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.94 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J = 7.1 Hz); MS (ES) m/e 500 [M+1].

The following compound was prepared by the same procedure:

2-(2-Benzyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 506 (M+1).

Step E

2-(2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid

30 A solution of 2-(2-benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid

WO 02/18355

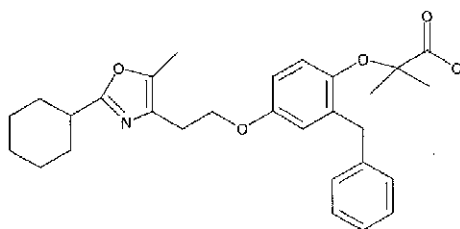
PCT/US01/22615

- 180 -

ethyl ester (1.15 g, 2.30 mmol) in THF (15 mL) and MeOH (30 mL) was treated with 2.5N aqueous NaOH (10 mL). The solution was heated at 55 °C for 2 h, cooled to ambient temperature, and concentrated in vacuo. The residue was acidified with 5N aqueous HCl (5 mL) and partitioned between EtOAc (125 mL) and H₂O (25 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated to a colorless oil (1.1 g, 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, 2H, J = 7.6, 2.2 Hz), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.27-7.15 (m, 5H), 6.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 8.8, 2.9 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.93 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ES) m/e 472 [M+1].

The following compound was prepared by the same procedure from their corresponding ester:

Example 32A: 2-{2-Benzyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.24 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 6.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.61 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.9 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.90 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.02

WO 02/18355

PCT/US01/22615

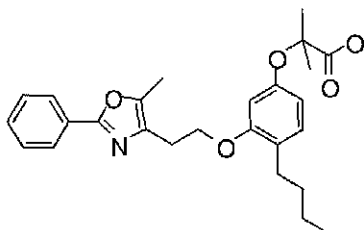
- 181 -

(m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.23-1.40 (m, 4H), MS (ES) m/e 478.3 (M+1).

5

Example 33

2-(4-Butyl-3-(2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxy)-2-methylpropionic acid



10

Step A

5-Benzoyloxy-2-but-1-enylphenol

To a flame dried 500 mL 3-neck flask under an atmosphere of argon, was charged n-propyltriphenylphosphonium bromide (12.66g, 32.85 mmol) dissolved in anhydrous THF (85 mL), followed by the dropwise addition of n-butyllithium 16.4 mL, 26.28 mmol). The dark red mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. 15 min. Next 4-benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyde (1.5 g, 6.57 mmol) (Synth. Commun., 26(3), 593-601, (1996) was added followed by the addition of anhydrous dichloromethane (27 mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 h. The solvents were removed in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc and water (500 mL each). The organic layer

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 182 -

was washed with brine (500 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated in vacuo. The crude product was purified using the Biotage FlashBlute chromatography system using a 65M normal phase cartridge, eluting with 15% EtOAc/Hex to give a yellow solid (1.50 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.25 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 255 (M+1).

Step B

4-[2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazole

A mixture of 5-benzyloxy-2-but-1-enylphenol (0.090 g, 0.35 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester (0.164 g, 0.46 mmol) and cesium carbonate (0.173 g, 0.53 mmol) in anhydrous DMF (0.5 mL) was heated for 18 h at 55°C. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc (60 mL) and water (40 mL), washed with brine (50 mL), dried (Na_2SO_4), and removed in vacuo to give a crude oil which was purified using radial chromatography eluting with 5% EtOAc/Hex to give a white solid (0.11 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.44-7.25 (m, 9H), 6.58-6.50 (m, 3H), 6.13-6.06 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (quintet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 183 -

Step C

4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

A solution of 4-(2-(5-benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)ethyl)-5-methyl-2-phenylox (0.15 g, 0.34 mmol) in ethanol (10 mL) was treated with 5% Pd/C (30 mg) under a balloon containing hydrogen at ambient temperature for 24 h. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to give a white solid (0.12 g, quantitative). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.43 (quintet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

15

Step D

2-(4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

A mixture of 4-butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol (0.11 g, 0.313 mmol), ethyl bromoisobutyrate (0.18 mL, 1.25 mmol) and cesium carbonate (0.41 g, 1.25 mmol) in anhydrous DMP (2 mL) was heated for 18 h at 55°C. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was partitioned between EtOAc (50 mL) and water (40 mL), washed with brine, dried (Na₂SO₄), and removed in vacuo to give a crude oil which was purified using radial chromatography eluting with 5-15% EtOAc/Hex to give a yellow oil (0.12 g, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 184 -

= 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.43 (quintet, J = 7.7 Hz, 2H), 1.30-1.22 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 466 (M+1).

5

Step E

2-(4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid

A solution of 2-(4-butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester
 10 (0.12 g, 0.258 mmol) in ethanol (3 mL) was treated with 2 N aqueous NaOH (0.64 mL), and heated at 55°C for 8 h. The reaction was cooled to ambient temperature and concentrated down to near dryness. The residue was then diluted with EtOAc (25 mL) and water (20 mL) and acidified to pH = 1 with
 15 1N aqueous HCl. The organic layer was washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo to give a white solid (0.10 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.6 Hz,
 20 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.50 (quintet, J = 7.8 Hz, 2H), 1.32 (sextet, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 438 (M+1).

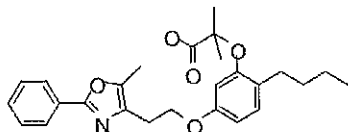
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 185 -

Example 34

2-(2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid (507310)



Step A

2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenol (0.70 g, 2.75 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (12 mL), followed by the addition of ethyl bromoisobutyrate (1.62 mL, 11.0 mmol), and cesium carbonate (3.58 g, 11.0 mmol). The mixture was then heated for 18 h (55 °C). The reaction mixture was then cooled and concentrated in vacuo. The crude residue was partitioned between EtOAc (70 mL) and water (40 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), and removed in vacuo. The crude residue was purified using radial chromatography, eluting with 5% EtOAc/Hex to give 0.77 g (76%) of a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 6H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H), MS (ES) m/e 369 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 186 -

Step B

2-(2-Butyl-5-hydroxyphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

A solution of 2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (0.76 g, 2.06 mmol) in ethanol (50 mL) was treated with 5% Pd/C (0.10 g) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 6 h. The mixture was filtered and concentrated in vacuo to give a colorless oil (0.52 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.53 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES) m/e 281 (M+1).

Step C

2-(2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid

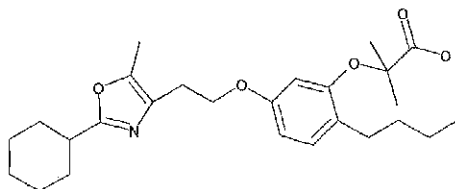
The following example exemplifies the general procedure for the parallel synthesis of analogs utilizing the DynaVac carousel. To a 50 mL glass tube with screw cap and nitrogen inlet were charged 2-(2-butyl-5-hydroxyphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, (0.050 g, 0.178 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester (0.067 g, 0.187 mmol), and powdered potassium carbonate (0.050 g, 0.36 mmol) in 1 mL of absolute ethanol. The mixture was heated to reflux for 18 h. MS analysis of the reaction indicated that 2-(2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 466 (M+1) had formed. Next 0.4 mL of 5N sodium hydroxide was added and the reaction was heated

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 187 -

- for 3 h at 55 °C. The ethanol was removed in vacuo and the residue was treated with 1 mL of 5N hydrochloric acid and 1 mL of dichloromethane and poured into a 3mL ChemElute column to remove the aqueous layer. The column was eluted with additional dichloromethane until nothing UV active remained on the column. The solvent was removed in vacuo. The crude residue was purified by mass-directed reverse phase HPLC to provide 0.038 g (49%) of 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid,
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.53 (quintet, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H), MS (ES) m/e 438 (M+1). The following compounds were also prepared by this procedure: 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 472 (M+1). Example 34A: 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid
- 20



- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.18
- 25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 188 -

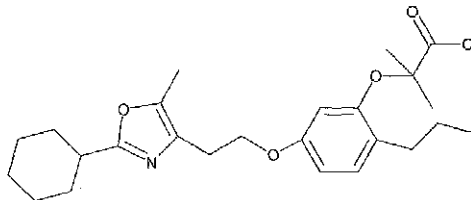
(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.63-1.40 (m, 10H), 1.37-1.25 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), MS (ES)

5 m/e 444 (M+1).

2-[5-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy]-2-methylpropionic acid ethyl ester, MS (ES)

m/e 558 (M+1). Example 34B: 2-[5-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy]-2-methylpropionic

10 acid



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.93 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 9H), 1.43-1.26 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H), MS (ES) m/e 430 (M+1).

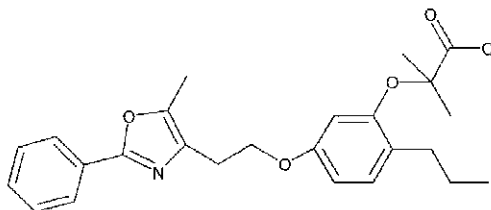
2-Methyl-2-[5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy]propionic acid ethyl ester, MS (ES) m/e 452 (M+1).

Example 34C: 2-Methyl-2-[5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy]propionic acid

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 189 -

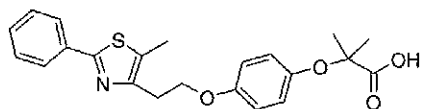


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.58 (sextet, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), MS (ES) m/e 424 ($M+1$).

10

Example 35

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

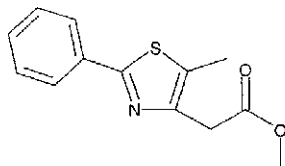


WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 190 -

Step A

(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-acetic acid methyl ester

- 5 Thiobenzamide (7.3g) in toluene was heated at reflux for 1h in a flask equipped with a Dean-Stark trap. After 1.2 mL water was obtained, the dry thioamide (6.0g, 28 mmol) and 4-bromo-3-oxo-pentanoic acid methyl ester (9.0g, 43 mmol) were heated in toluene (200 mL) for 3 h. The cooled reaction was
- 10 concentrated and purified by short path chromatography (400 g silica gel, 15% EtOAc/hexanes, then 20% EtOAc/hexanes). The fractions that contained pure product were concentrated to yield 3.53g (39%) ester as a yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H),
- 15 7.85 (d, 2H); MS (m/e) 248 (M+H).

Step B

2-(5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethanol

- According to the general method of Collins et al, J. Med.
- 20 Chem. 41 5037-5054 (1998), a THF (100 mL) solution of 2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (3.5g, 16 mmol) was cooled to 0 °C and a 1M LiAlH₄ (16mL, 16 mmol) was added slowly. After stirring at room temperature for 45 min, tlc (15% EtOAc/hexane) showed that all the starting
- 25 ester had been consumed. The reaction was cooled and carefully quenched with 4 mL water, 2.6 mL 5N NaOH and 2 mL

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 191 -

water. The light tan solid was filter and dried to give 3.29g crude product. Recrystallization (60 mL toluene) gave 2.36g (50%) alcohol as a light tan oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.85-7.93 (m, 2H).

Step C

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-propionic acid ethyl ester

10 As described in Example 9, Part E, 2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethanol (2.0g, 6.77 mmol) was converted to the tosylate derivative 2.87g (94%) with a crude product (MS (m/e) 375 (MH)) and used without further purification. A mixture of toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethyl ester (2.8 g, 6.2 mmol), Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.5 mmol) phenol (1.0 g, 4.4 mmol) in DMF (100 mL) was warmed at 55 °C for 18 h. The reaction was partitioned between EtOAc/water. The organic solution was washed a second time with water and then dried (MgSO_4). After concentration, 3.2g crude product was obtained. Purification by flash column chromatography (15% EtOAc/hexane) gave 420 mg (19%) ester as a colorless oil:

Toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethyl ester, 90% as a white semi-solid: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H); MS (m/e) 374 (M+H).

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy)-propionic acid ethyl ester 19% yield as a colorless oil: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H), 1.54 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.31 (t, 2H).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 192 -

6.78-6.88 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.87-7.94 (m, 2H); MS (m/e) 426 (M+H).

Step D

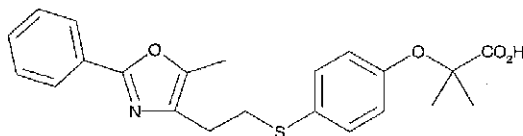
5 2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethoxy)-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

A sample of ester (400 mg, 0.8 mmol) was dissolved in EtOH (15 mL) and 5N NaOH (5 mL) added. The reaction was warmed at 40°C for 1.5 h and then cooled to room temperature.

- 10 After removing some of the EtOH, the reaction was acidified with HCl. After stirring in an ice-bath for 1 h, the yellow solid was collected and dried to give 328 mg (76%) yield as a pale yellow solid; mp 163.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.88-7.95 (m, 2H); MS (m/e) 398 (M+H).

Example 36

2-Methyl-2-(4-(2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylsulfanyl)phenoxy) propionic acid



20

Step A

2-(4-Dimethylthiocarbamoyloxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

- 25 A DMF (100 mL) solution of 2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester (15.2 g, 67.7 mmol) and DABCO (15.2 g, 135.5 mmol) was charged dropwise with N,N-

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 193 -

dimethylthiocarbamoyl chloride (16.7 g, 135.5 mmol) in 20 mL DMF over 15 min. The reaction was stirred at rt for 18 h and then quenched with water. The reaction was partitioned between water (1L) and EtOAc (500 mL) and the organic layer washed with 1N HCl (500 mL). After drying (MgSO₄) and concentration, the crude product was obtained as a tan oil. Purification by flash chromatography (15% EtOAc/hexane) provided the product (15.8 g, 75%) as a pale yellow oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (t, 3H), 1.65 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.93 (dd, 4H); MS (m/e) 312.

Step B

2-(4-Dimethylcarbamoylsulfanyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

Neat 2-(4-dimethylthiocarbamoyloxyphenoxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester (15 g, 48.2 mmol) was heated at 200°C for 1 h. TLC (20% EtOAc/hexane) showed that no reaction had occurred. The temperature was raised to 240°C for 30 min. By TLC, all starting material was gone and there was significant decomposition. Purification by short plug column (20% EtOAc/hexane) followed by prep HPLC gave the product (2.6g) as a pale yellow oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H), 1.63 (s, 6H), 3.05 (br s, 6H), 4.24 (q, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); MS (m/e) 312.

Step C

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylsulfanyl]phenoxy) propionic acid ethyl ester

Freshly prepared NaOEt (from 50 mg (2.2 mmol) Na) was charged with 2-(4-dimethylcarbamoylsulfanyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (420 mg, 1.35 mmol) and

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 194 -

refluxed for 3 h. Toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethyl ester (572 mg, 2.2 mmol) was added and the mixture was refluxed for another 3 h. The reaction was cooled and concentrated. The residue was shaken with
5 EtOAc/water. After a second water wash, the organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated to give 500 mg crude product. Purification by flash chromatography (15% EtOAc/hexane) provided the product (98 mg, 17%): R_f = 0.32 in 15% EtOAc/hexane; MS m/e 426 (MH⁺).

10

Step D

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylsulfanyl]phenoxy) propionic acid

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylsulfanyl]phenoxy) propionic acid ethyl ester (98 mg, 0.23 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL) and 5N NaOH (0.5 mL) was added. The reaction was stirred overnight at rt. The reaction was acidified with 5N HCl and the product was extracted into EtOAc, dried (MgSO₄) and concentrated to give
15 96 mg crude product. Purification by reverse phase HPLC gave 47.5 mg (52%) as a light tan solid: mp 104-106°C, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.47 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 13.08 (br s, 1H).

25

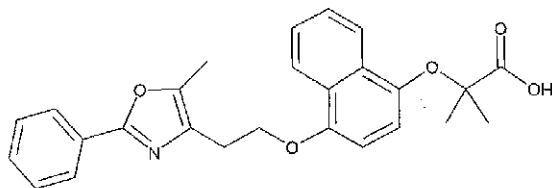
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 195 -

Example 37

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yloxy)-propionic acid



5

Step A

2-(4-Hydroxy-naphthalen-1-yloxy)-2-methyl-propionic acid
ethyl ester

A solution of naphthalene-1,4-diol (30.0 g, 187 mmol) was prepared in DMF (60 mL, anhydrous), cooled to 0 °C, and treated with NaH (7.50 g of a 60% solution in oil, 188 mmol) in portions, over a 5 min period. The ice bath was removed and the mixture stirred for 30 min. The resulting black suspension was treated with ethyl 2-bromoisobutyrate (27.6 mL, 188 mmol) and stirred at 95 °C for 18 h. The mixture was cooled to rt, then poured into cracked ice containing HCl (1 N aqueous, 200 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl ether (3 x 500 mL) and the organic layers washed with brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg). The residue was chromatographed on SiO₂ (Biotage, 65M column; 18% EtOAc/hexanes) to afford a total of 19.2 g of 2-(4-hydroxy-naphthalen-1-yloxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester as a black oil 37% yield: R_f = 0.31 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.2 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.62 (dd, J

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 196 -

= 15.4, 8.4 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 275.1 (M⁺ + 1, 21), 230.1 (33), 229.0 (100), 201.0 (60).

5

Step B

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxyl]-naphthalen-1-yloxy)-propionic acid ethyl ester

A solution of 2-(4-hydroxy-naphthalen-1-yloxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (450 mg, 1.64 mmol) and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (700 mg, 1.96 mmol) was prepared in DMF (4 mL, anhydrous) under N₂, treated with Cs₂CO₃ (638 mg, 1.96 mmol), and stirred at 60 °C for 18 h.. The solution was poured into 1/1 H₂O/brine and extracted twice with 2/1 EtOAc/toluene. The organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg) to a residue. The residue was chromatographed on SiO₂ (Biotage, 40L column; 20% EtOAc/hexanes) to afford 440 mg of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxyl]-naphthalen-1-yloxy) propionic acid ethyl ester as a colorless solid, 58% yield: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 462.2 (16), 461.2 (72), 460.1 (M⁺ + 1, 100).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 197 -

Step C

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]naphthalen-1-yloxy} propionic acid

A solution of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yloxy}-propionic acid ethyl ester (440 mg, 91 μ mol) was prepared in THF (10 mL) and methanol (2 mL), treated with NaOH (2.0 mL of a 1 N aqueous solution, 2.0 mmol), and stirred for 4 h.. The solution was acidified with HCl (400 μ L, 5 N aqueous, 2.0 mmol), and partitioned between water and EtOAc. The layers were separated and the organic layer dried (MgSO_4), filtered, and the filtrate evaporated (40 $^{\circ}\text{C}$, 20 mm Hg). The residue was triturated with ethyl ether to afford 260 mg (2 crops) of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yloxy}-propionic acid as a pink powder, 63% yield: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.1 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 433.2 (50), 432, 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).2 (M^+ + 1, 100).

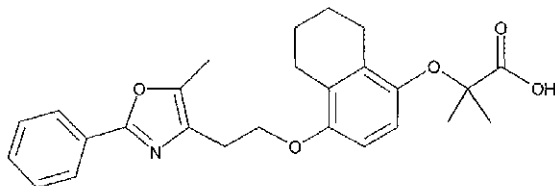
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 198 -

Example 38

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazo1-4-yl)-ethoxy]-
5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-propionic acid



5

Step A

5,6,7,8-Tetrahydronaphthalene-1,4-diol

A solution of naphthalene-1,4-diol (4.00 g, 25.0 mmol) was prepared in ethanol (95 mL) and acetic acid (25 mL),
 10 treated with PtO₂ (0.60 g, 2.6mmol), charged with H₂ (60 psig), and shaken for 18h at 40 °C. The catalyst was filtered off and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg). The residue was dissolved in EtOAc (100 mL) and washed with NaHCO₃ (saturated aqueous, 100 mL), brine (100 mL), dried
 15 (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg) to afford a total of 2.6 g of 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-1,4-diol as a black solid, 63% yield: ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.45 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.9 (m, 4H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 327.2 (100), 165.1 (M⁺ + 1, 26).

20

Step B

2-(4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yloxy)-2-methyl
propionic acid ethyl ester

A solution of 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,4-diol
 25 (2.60 g, 15.8 mmol) was prepared in DMF (20 mL, anhydrous),

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 199 -

cooled to 0 °C, and treated with NaH (0.63 g of a 60% solution in oil, 15.8 mmol) in one portion. The ice bath was removed and the mixture stirred for 30 min. The resulting black suspension was treated with ethyl 2-bromoisobutyrate (2.33 mL, 15.9 mmol) and stirred at 100 °C for 18 h. The mixture was cooled to rt, then poured into cracked ice containing HCl (1 N aqueous, 20 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl ether (3 x 50 mL) and the organic layers washed with brine (100 mL), dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg). The residue was chromatographed on SiO₂ (Biotage, 40L column; 15% EtOAc/hexanes) to afford a total of 1.2 g of 2-(4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester as a black oil 27% yield: R_f = 0.27 (15% EtOAc in hexanes); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 301.1 (28), 279.2 (M⁺ + 1, 49), 233.1 (100), 205.1 (470), 165.1 (88).

Step C

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yloxy) propionic acid ethyl ester

A solution of 2-(4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-2-methyl propionic acid ethyl ester (400 mg, 1.44 mmol) and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl) ethyl ester (608 mg, 1.70 mmol) was prepared in DMF (4 mL, anhydrous) under N₂, treated with Cs₂CO₃ (555 mg, 1.70 mmol), and stirred at 55 °C for 24 h,

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 200 -

then stirred over the week end at rt. The solution was poured into dilute aqueous HCl and extracted twice with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg) to a residue. The residue was chromatographed on SiO₂ (Biotage, 40S column; 15% EtOAc/hexanes) to afford 350 mg of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yloxy) propionic acid ethyl ester as a colorless solid, 52% yield: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.3 (m, 3H), 6.4 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 466.3 (15), 465.3 (70), 464.3 (M⁺ + 1, 100).

Step D

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yloxy) propionic acid

A solution of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yloxy) propionic acid ethyl ester (350 mg, 755 μmol) was prepared in THF (10 mL) and methanol (3 mL), treated with NaOH (3.0 mL of a 1 N aqueous solution, 3.0 mmol), and stirred for 18 h. The solution was acidified with HCl (1.0 mL, 5 N aqueous, 5.0 mmol), and partitioned between water and EtOAc. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and the filtrate evaporated (40 °C, 20 mm Hg). The resulting solid was recrystallized from EtOAc/hexanes to afford 179 mg (2 crops) of 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-

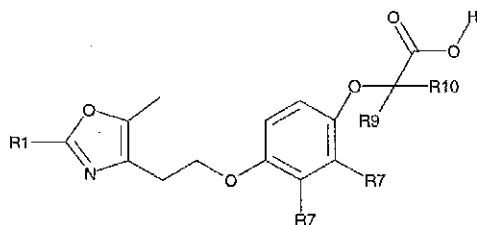
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 201 -

5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yloxy)-propionic acid as a colorless powder, 54% yield: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.9 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.7 (m, 4H), 1.51 (s, 6H); MS (ES+) m/e (% relative intensity) 437.3 (52), 436.2 ($M^+ + 1$, 100).

Additional compounds of the present invention, having the structural formula shown below, were synthesized by similar to those described in the previous examples.



These additional compounds are further exemplified in the following table.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 202 -

Table I

Ex.	R1	o-R7	m-R7	R9	R10
39A	phenyl	H	H	H	benzyl
39B	phenyl	pentyl	H	Me	Me
39C	phenyl	H	pentyl	Me	Me
39D	cyclohexyl	pentyl	H	Me	Me
39E	phenyl	H	H	Et	Et
39F	cyclohexyl	butyl	H	Me	Me
39G	2-thienyl	H	H	Me	Me
39H	2-thienyl	H	benzyl	Me	Me
39I	2-thienyl	H	C ₆ H ₁₁ CH ₂	Me	Me
39J	phenethyl	H	H	Me	Me
39K	benzyl	H	H	Me	Me
39L	phenyl-propyl	H	H	Me	Me
39M	phenethyl	H	H	Me	benzyl
39N	phenethyl	H	benzyl	Me	Me
39O	phenethyl	H	H	Me	benzyl
39P	phenethyl	H	benzyl	Me	Me
39Q	2-thienyl	H	H	Me	benzyl
39R	phenyl-propyl	H	H	Me	benzyl
39S	cyclohexyl	H	H	Me	benzyl
39T	1-methyl-cyclohexyl	H	H	Me	benzyl
39U	phenyl	H	benzoyl	Me	Me
39V	2-thienyl	H	benzoyl	Me	Me
39W	cyclohexyl	H	H	Me	4-trifluoro-methylbenzyl

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 203 -

39X	cyclohexyl	H	H	Me	4-trifluoro-methyloxy-benzyl
39Y	cyclohexyl	H	H	Me	4-phenyl benzyl
39Z	cyclohexyl	H	H	Me	4-trifluoro-methyloxy-benzyl
39AA	cyclohexyl	H	H	Me	4-methyl benzyl
39BB	cyclohexyl	H	H	Me	3-methyl benzyl
39CC	cyclohexyl	H	H	Me	4-methoxy-benzyl
39DD	cyclohexyl	H	H	Me	3-methoxy-benzyl
39EE	cyclohexyl	H	H	Me	2-methyl benzyl
39FF	cyclohexyl	H	H	Me	4-trifluoro-methylbenzyl
39GG	cyclohexyl	H	H	Me	2-methyloxy benzyl
39HH	cyclohexyl	H	H	Me	2-trifluoro-methylbenzyl

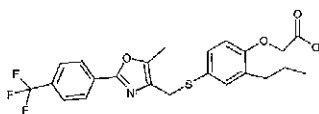
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 204 -

Example 40

{4-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-acetic acid



5

Step A

(2-Allyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester

- A mixture of 2-allyl-phenol (10 g, 74.5 mmol), ethyl 2-bromoacetate (12.4 mL, 112 mmol) and cesium carbonate (36.5 g, 112 mmol) in DMF (180 mL) was heated at 60 °C overnight.
- 10 The mixture was cooled and filtered through a pad of celite. The filtrate was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified by column chromatography on silica gel to give 14.5 g of title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) • 7.19-7.14 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09-5.95 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

Step B

(2-Propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester

- A solution of (2-allyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (5.8 g, 26.3 mmol) in ethanol (200 mL) was treated with 5 % Pd/C (59 mg) and hydrogen at ambient temperature for overnight.
- 25 The mixture was filtered and concentrated to give the title compound (5.7 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) • 7.16-7.10 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e 406.18 (M⁺+1).

30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 205 -

Step C

(4-Chlorosulfonyl-2-propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester

- (2-Propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (5.0 g, 22.4 mmol) was added to chlorosulfonic acid (6.6 mL) at 0 °C dropwise. After addition, the mixture was warmed to room temperature slowly and stirred for 2h. The reaction mixture was poured into ice and stirred for 1 h, filtered and the solid product was washed with water, dried in vacuum oven over night giving the title compound (6.0 g, 83.5%).
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) • 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Step D

(4-Mercapto-2-propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester

- A mixture of (4-chlorosulfonyl-2-propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (1.12 g, 3.5 mmol), tin powder (2.1 g) and HCl (4.0 M in dioxane, 4.4 mL) in ethanol (4.4 mL) was refluxed for 4 h, the mixture was poured into ice, extracted with methylene chloride. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrated to give the title compound, which was used for next step without purification.

Step E

{4-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-acetic acid

- To a mixture of (4-mercapto-2-propyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester (127 mg, 0.5 mmol) and 4-Chloromethyl-5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole (131 mg, 0.48 mmol) in acetonitrile (2 mL) was added cesium carbonate (326 mg, 1 mmol). After 4h at room temperature, the reaction was quenched by water, extracted with ethyl acetate. Combined organic layers were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was taken into THF (2 mL) and treated with lithium hydroxide (1N, 0.5 mL) at room temperature for 2 h. THF was evaporated, the residue was treated with water (0.5 mL) and extracted with ether. The

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 206 -

aqueous was acidified with 5 N HCl, extracted with ether, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by reversed phase HPLC to give the title compound (125 mg, 53.7 %)

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) • 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.52-1.41 (m, 2H), 0.79 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e: 466.07 (M⁺+1).

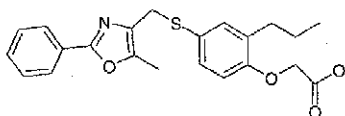
10

The following compounds were made in a substantially similar manner

Example 41

[4-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl)-2-propyl-phenoxy]-acetic acid

15



- 18 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) • 7.89-7.85 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.55-2.41 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES) m/e 398.12 (M⁺+1).

20

Example 42A

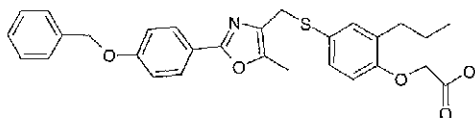
{4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-acetic acid

25

WO 02/18355

PCT/US01/22615

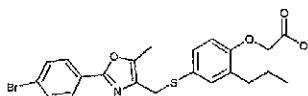
- 207 -



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (br, 1H), 7.84~7.78 (m, 2H),
 7.47~7.30 (m, 5H), 7.16~7.08 (m, 4H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz,
 1H), 5.15 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.50~2.44 (m,
 5 2H), 1.96 (s, 3H), 1.52~1.43 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.8 Hz,
 3H); MS (ES) m/e : 504.11 (M^+ +1)

Example 42

{4-[2-(4-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-
 10 2-propyl-phenoxy}-acetic acid



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (br, 1H), 7.81 (d, J = 8.4
 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16~7.11 (m, 1H),
 7.10~7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H),
 15 3.92 (s, 2H), 2.51~2.44 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.53~1.44 (m,
 2H), 0.80 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/e : 476.02 (M^+ +1,
 ^{79}Br), 478.03 (M^+ +1, ^{81}Br)

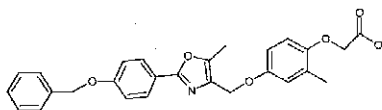
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 208 -

Example 43

(4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy)-acetic acid

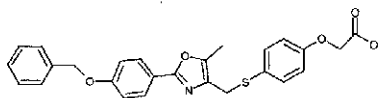


5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (br, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49~7.29 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.79~6.71 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS (ES) m/e : 460.2 ($M^+ + 1$).

10

Example 44

(4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-phenoxy)-acetic acid



15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.93 (br, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47~7.25 (m, 7H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.99 (s, 3H); MS (ES) m/e : 462.09 ($M^+ + 1$).

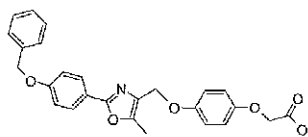
WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 209 -

Example 45

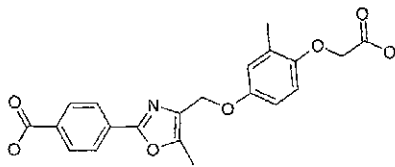
4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-
phenoxy)-acetic acid



5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H),
7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-
7.30 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J =
8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H),
4.88 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ES)
10 m/e 446.2 (M^+), 444.1 (M^+-1).

Example 46

4-[4-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenoxy)methyl)-5-methyl-
oxazol-2-yl]-benzoic acid



15

WO 02/18355

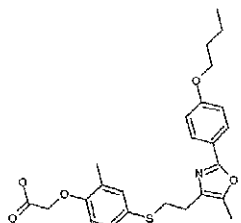
PCT/US01/22615

- 210 -

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.04 (s, 4 H), 6.75 (m, 3 H),
4.91 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H);
ESMS m/e 398.2 (M + H⁺, 100).

Example 47

5 (4-{2-[2-(4-Butoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-
ethylsulfanyl}-2-methyl-phenoxy)-acetic acid



¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.918 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 1.39
10 - 1.45 (m, 2H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.22 (s,
3H), 2.65 (t, J = 7.09 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.09 Hz, 2H),
4.00 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.31
Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.18 Hz, 2H), 7.13 - 7.17 (m, 2H),
7.77 (d, J = 9.28 Hz, 2H), 12.9 (br s, 1H); MS (ES,
15 m/z): C₂₅H₂₉NO₅S: 456.2 (M⁺+1), 454.1 (M⁺-1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

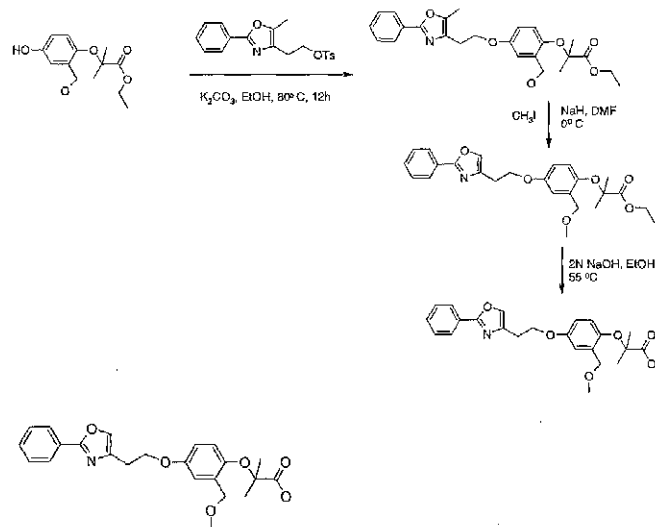
- 211 -

Example 48

Procedure 1

Scheme 1

5



10 A.

2-(2-hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester

15 To a 25 mL round bottom flask under a nitrogen atmosphere were charged 0.77 g (2.17 mmol) of toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester, and 0.5 g (1.97 mmol) of 2-(4-hydroxy-2-hydroxymethylphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester dissolved in 10 mL of

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 212 -

absolute ethanol. Next, 0.54 g (3.94 mmol) of potassium carbonate (325 mesh) was added and the reaction was heated to 80° C for 12 h. The volatiles were removed in vacuo and the crude residue was dissolved in 75 mL EtOAc and washed
5 twice with brine, dried over Na₂SO₄, and removed in vacuo to give a crude oil. This crude residue was purified using radial chromatography with a 2 mm normal phase silica gel plate, eluting with a step gradient of 5:95 EtOAc:Hex to
10 35:65 EtOAc:Hex to give a colorless oil (0.17 g, 20%). MS (ES) m/e 452 (M+1).

B.

2-(2-Methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester
15

To a 15 mL round bottom flask under a nitrogen atmosphere were charged 0.075 g (0.17 mmol) of 2-(2-hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-
20 methylpropionic acid ethyl ester, dissolved in 1 mL of anhydrous DMF, followed by the addition of 0.16 mL (1.7 mmol) of methyl iodide. The reaction solution was cooled down in an ice bath and was treated with 0.014 g (0.34 mmol) of NaH. The reaction was stirred cold for 2 h. Next the
25 reaction was poured into 6 mL of EtOAc and 10 mL of brine, and then acidified using dilute sulfuric acid. The organic layer was separated away, dried over Na₂SO₄, and removed in vacuo to give a crude oil. This crude residue was purified using radial chromatography with a 1 mm normal phase silica
30 gel plate, eluting with 15:85 EtOAc:Hex to give a colorless oil (0.039 g, 51%). MS (ES) m/e 454 (M+1).

C.

2-(2-Methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid
35

To a 25 mL round bottom flask were charged 0.039 g (0.087

WO 02/18355

PCT/US01/22615

~ 213 -

mmol) of 2-(2-methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester dissolved in 2 mL of ethanol, followed by the addition of 0.22 mL (0.44 mmol) of 2N NaOH. The solution was heated to 55° C for 1 h. The volatiles were removed in vacuo and the residue was taken up in 10 mL EtOAc and 5 mL of brine and acidified using 1N HCl to give a white solid (0.024 g, 66%) . MS (ES) *m/e* 426 (M+1).

10 The following compound was also prepared by this procedure:

Example 49

2-(2-Benzylloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 530 (M+1).

Example 50

Procedure 2

20 Scheme 2

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The starting material is a benzimidazole derivative with a 4-(tert-butyl (2-(4-(2-(benzimidazol-2-yl)-2-methylpropan-1-yl)oxyphenyl)ethoxy)phenyl)carbamate group. It reacts with MeCl_4 , 1N HCl in ether, RT 18h to form an intermediate. The intermediate is then treated with 2N NaOH, EtOH, 55°C, 2h, followed by High Throughput Mass-directed HPLC, to yield compound 10, which is a benzimidazole derivative with a 4-(tert-butyl (2-(4-(2-(benzimidazol-2-yl)-2-methylpropan-1-yl)oxyphenyl)ethoxy)phenyl)carbamate group.

3-[2-Cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl]propionic acid ethyl ester

10 To a 15 mL round bottom flask under N₂ were charged 0.075 g
(0.17 mmol) of 2-[2-hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-
phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]-2-methylpropionic acid
ethyl ester, and 0.13 mL (1.0 mmol) of cyclohexylisocyanate

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 215 -

dissolved in 0.5 mL of anhydrous MeCl_2 , followed by the addition of 0.086 mL (0.086 mmol) of 1.0 N HCl in ether. The reaction was stirred at RT for 18 h. Next, the reaction was diluted with 10 mL MeCl_2 , washed with brine, dried over Na_2SO_4 and removed in vacuo to give 0.10 g of a crude oil which was used directly in the next step. MS (ES) m/e 564 (M+1).

B.

10

3-{2-Cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionic acid

15 To a 15 mL round bottom flask were charged 0.10 g (0.17 mmol) of 3-{2-cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionic acid ethyl ester dissolved in 2 mL of ethanol. Next this solution was treated with 0.48 mL (0.96 mmol) of 2N NaOH and then heated to 55° C for 2 h. The volatiles were removed in vacuo and this crude residue was taken up in 20 mL of EtOAc and 10 mL brine and acidified with 1 mL of 5N HCl. The aqueous layer was discarded and the organic layer was dried over Na_2SO_4 and removed in vacuo. The crude residue was submitted for mass-directed HPLC purification to give a white solid (0.058 g, 63%). MS (ES) m/e 537 (M+1).

The following compounds were also prepared by this procedure:

Example 51

2-{2-Isopropylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid. MS (ES) m/e 497 (M+1).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 216 -

Example 52

2-{2-(2-Benzylcarbamoyloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, MS (ES) m/e 545 (M+1).

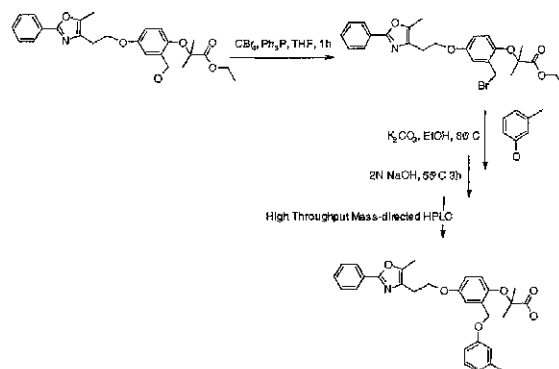
Example 53

2-{2-(4-Fluorobenzylcarbamoyloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, MS (ES) m/e 563 (M+1).

Example 54

Procedure 3

Scheme 3



The following example exemplifies the general procedure for the parallel synthesis of analogs utilizing the DynaVac carousel. To a 50 mL glass tube with screw cap and nitrogen inlet were charged 2-(2-bromomethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 217 -

ethyl ester (0.040 g, 0.080 mmol), and 0.012 mL (0.12 mmol) of *m*-cresol dissolved in 1 mL of absolute ethanol, followed by the addition of powdered potassium carbonate (325 mesh) (0.022 g, 0.16 mmol). The mixture was heated to 80° C for 4 h. MS analysis of the reaction indicated that 2-methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-m-tolyloxymethylphenoxy)propionic acid ethyl ester, MS (ES) *m/e* 530 (M+1) had formed. Next 0.4 mL of 5N NaOH was added and the reaction was heated for 3 h at 55° C. The ethanol was removed *in vacuo* and the residue was treated with 0.75 mL of 5N HCl and 1 mL of MeCl₂ and poured into a 3mL ChemElute column to remove the aqueous layer. The column was eluted with additional MeCl₂ until nothing UV active remained on the column. The solvent was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by mass-directed reverse phase HPLC to provide 0.032 g (38%) of 2-(2-bromomethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 502 (M+1). The following compounds were also prepared by this procedure:

Example 55

2-(2-(4-Fluorophenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Example 56

2-(2-(3-Fluorophenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Example 57

2-(2-(2-Fluorophenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Example 58

2-Methyl-2-(4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-p-tolyloxymethylphenoxy)propionic acid, MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Example 59

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 218 -

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-*o*-tolylloxymethylphenoxy]propionic acid, MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Example 60

- 5 2-(2-(4-Methoxyphenoxy)methyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 518 (M+1).

Example 61

- 10 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(4-trifluoromethylphenoxy)methyl]phenoxy]propionic acid, MS (ES) *m/e* 556 (M+1).

Example 62

- 15 2-(2-(Biphenyl-2-ylloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

Example 63

- 20 2-(2-(Biphenyl-4-ylloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

Binding and Cotransfection Studies

- The in vitro potency of compounds in modulating PPAR α and PPAR γ receptors were determined by the procedures detailed below. DNA-dependent binding (ABCD binding) was carried out using SPA technology with PPAR receptors. Tritium-labeled PPAR α and PPAR γ agonists were used as radioligands for generating displacement curves and IC₅₀ values with compounds of the invention. Cotransfection assays were carried out in CV-1 cells. The reporter plasmid contained an acylCoA oxidase (AOX) PPRE and TK promoter upstream of the luciferase reporter cDNA. Appropriate PPARs and RXR α were constitutively expressed using plasmids containing the CMV promoter. For PPAR α and PPAR β , interference by endogenous PPAR γ in CV-1 cells was an issue. In order to eliminate such interference, a GAL4 chimeric

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 219 -

system was used in which the DNA binding domain of the transfected PPAR was replaced by that of GAL4, and the GAL4 response element was utilized in place of the AOX PPRE.

Cotransfection efficacy was determined relative to PPAR α

- agonist and PPAR γ agonist reference molecules. Efficacies were determined by computer fit to a concentration-response curve, or in some cases at a single high concentration of agonist (10 μ M). For binding or cotransfection studies with receptors other than PPARs, similar assays were carried out using appropriate ligands, receptors, reporter constructs, etc., for that particular receptor.

- These studies were carried out to evaluate the ability of compounds of the invention to bind to and/or activate various nuclear transcription factors, particularly huPPAR α ("hu" indicates "human") and huPPAR γ . These studies provide in vitro data concerning efficacy and selectivity of compounds of the invention. Furthermore, binding and cotransfection data for compounds of the invention were compared with corresponding data for marketed compounds that act on either huPPAR α or huPPAR γ .

Binding and cotransfection data for representative compounds of the invention are compared with corresponding data for reference compounds in Table II.

Table II huPPAR α huPPAR γ

Example	IC ₅₀ (nM)	CTF Eff. (%)	IC ₅₀ (nM)	CTF Eff. (%)
1	1677	72	2127	69
6	535	80	268	71
9A	75	82	180	60
12	31	68	219	66
12A	233	74	102	170

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 220 -

13	25	73	420	109
21	401	78	627	85
24	624	73	239	94
26	3277	35	1151	52
26A	79	75	102	74
27A	113	95	49	63
30A	189	80	78	92
30C	259	67	148	63
30J	82	90	83	50
31F	30	70	10	51
32	50	82	42	80
37	294	91	172	60
38	254	80	81	65
39C	49	96	14	91
39I	182	91	86	85
39N	65	102	173	51
Trogli- tazone	94,500	0	1180	80
Peno- fibric acid	68,000	16	125,000	0

Evaluation of Triglyceride and Cholesterol Level
in HuapoAI Transgenic Mice

- 5 Five to six week old male mice, transgenic for human apoAI [C57Bl/6-tgn(apoai)lrub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] were housed five per cage (10"x20"x8" with aspen chip bedding) with food (Purina 5001) and water available at all times. After an acclimation period of 2 weeks, animals
- 10 were individually identified by ear notches, weighed, and assigned to groups based on body weight. Beginning the following morning, mice were dosed daily by oral gavage for

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 221 -

7 days using a 20 gauge, 1½" curved disposable feeding needle (Popper & Sons). Treatments were test compounds (30 mg/kg), a positive control (fenofibrate, 100 mg/kg) or vehicle [1% carboxymethylcellulose (w/v)/ 0.25% Tween80 (w/v); 0.2 ml/mouse]. Prior to termination on day 7, mice were weighed and dosed. Three hours after dosing, animals were anesthetized by inhalation of isoflurane (2-4%; Abbott Laboratories, Chicago, IL) and blood obtained via cardiac puncture (0.7-1.0 ml). Whole blood was transferred to serum separator tubes (Vacutainer SST), chilled on ice, and permitted to clot. Serum was obtained after centrifugation at 4°C and frozen until analysis for triglycerides, total cholesterol, compound levels, and serum lipoprotein profile by fast protein liquid chromatography (FPLC) coupled to an inline detection system. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.

The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 60-80 mg/dl, which were reduced by the positive control fenofibrate (33-58 mg/dl with a mean reduction of 37%). The animals dosed with vehicle had average total serum cholesterol values of 140-180 mg/dl, which were increased by fenofibrate (190-280 mg/dl, with a mean elevation of 41%). Triglyceride serum levels for animals receiving compounds of the invention are reported in Table III in mg/dl. When subject to FPLC analysis, pooled sera from vehicle-treated hu apoAI transgenic mice had a high density lipoprotein cholesterol (HDLc) peak area which ranged from 47 v-sec to 62 v-sec. Fenofibrate increased the amount of HDLc (68-96 v-sec with a mean percent increase of 48%). Test compounds are reported in terms of percent

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 222 -

increase in the area under the curve as indicated in Table IV.

Table III

Example	% Triglyceride Reduction
1	79.2
3	66
6	35.4
9A	67.1
12	74.3
13	44.8
24	75
26	25.5
26A	35.9
27A	29.5
30A	51.8
30C	6.2
31A	-6.4
31F	35.7
37	29.9
38	39
39C	37.2

5

Table IV

Example	% HDLc Increase
1	77
3	63
6	20
9A	118
12	180
12A	47
13	133
21	9

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 223 -

24	61
26	19
26A	43
27A	52
30A	93
30C	31
30J	77
31A	98
31F	79
32	20
37	94
38	86
39C	97
39I	11
39N	16

Evaluation of Glucose Levels in db/db Mice

Five week old male diabetic (db/db) mice [C57BLKs/j-m
 5 +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] or lean
 littermates (db+) were housed 6 per cage (10"X20"X8" with
 aspen chip bedding) with food (Purina 5015) and water
 available at all times. After an acclimation period of 2
 weeks, animals were individually identified by ear notches,
 10 weighed, and bled via the tail vein for determination of
 initial glucose levels. Blood was collected (100 µl) from
 unfasted animals by wrapping each mouse in a towel, cutting
 the tip of the tail with a scalpel, and milking blood from
 the tail into a heparinized capillary tube (Fisher) balanced
 15 on the edge of the bench. Sample was discharged into a
 heparinized microtainer with gel separator (VWR) and

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 224 -

retained on ice. Plasma was obtained after centrifugation at 4°C and glucose measured immediately. Remaining plasma was frozen until the completion of the experiment, when glucose and triglycerides were assayed in all samples.

- 5 Animals were grouped based on initial glucose levels and body weights. Beginning the following morning, mice were dosed daily by oral gavage for 7 days using a 20 gauge, 1½" curved disposable feeding needle. Treatments were test compounds (30 mg/kg), a positive control agent (30 mg/kg) or
- 10 vehicle [1% carboxymethylcellulose (w/v)/ 0.25% Tween80 (w/v); 0.3 ml/mouse]. On day 7, mice were weighed and bled (tail vein) 3 hours after dosing. Twenty-four hours after the 7th dose (i.e., day 8), animals were bled again (tail vein). Samples obtained from conscious animals on days 0, 7
- 15 and 8 were assayed for glucose. After the 24 hour bleed, animals were weighed and dosed for the final time. Three hours after dosing on day 8, animals were anesthetized by inhalation of isoflurane and blood obtained via cardiac puncture (0.5-0.7 ml). Whole blood was transferred to serum
- 20 separator tubes, chilled on ice and permitted to clot. Serum was obtained after centrifugation at 4°C and frozen until analysis for compound levels. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.
- 25 The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 170-230 mg/dl, which were reduced by the positive PPARγ control (70-120 mg/dl with a mean reduction of 50%). Male db/db mice were hyperglycemic (average glucose of 680-730 mg/dl on the 7th day of
- 30 treatment), while lean animals had average glucose levels between 190-230 mg/dl. Treatment with the positive control

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 225 -

agent reduced glucose significantly (350-550 mg/dl with a mean decrease towards normalization of 56%). Test compounds are reported in Table V in terms of glucose normalization (i.e., 100% normalization would be glucose levels in treated db/db mice which did not differ from lean values.

Glucose was measured colorimetrically using commercially purchased reagents (Sigma #315-500). According to the manufacturers, the procedures were modified from published work (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. *Clin Chem*, 20:470-5 (1974) and Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. *Abstract of papers 129th Meeting ACS*, 31C (1956).); and depend on the release of a mole of hydrogen peroxide for each mole of analyte, coupled with a color reaction first described by Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*, 6:24 (1969)). The absorbance of the dye produced is linearly related to the analyte in the sample. The assays were further modified in our laboratory for use in a 96 well format. Standards (Sigma #339-11, Sigma #16-11, and Sigma #CC0534 for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively), quality control plasma (Sigma # A2034), and samples (2 or 5 μ l/well) were measured in duplicate using 200 μ l of reagent. An additional aliquot of sample, pipetted to a third well and diluted in 200 μ l water, provided a blank for each specimen. Plates were incubated at room temperature (18, 15, and 10 minutes for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively) on a plate shaker (DPC Micromix 5) and absorbance read at 500 nm (glucose and total cholesterol) or 540 nm (triglycerides) on a plate reader (Wallac Victor 1420).

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 226 -

Sample absorbances were compared to a standard curve (100-800, 10-500, and 100-400 mg/dl for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively). Values for the quality control sample were always within the expected range and the coefficient of variation for samples was below 10%. All samples from an experiment were assayed at the same time to minimize inter-assay variability.

Serum lipoproteins were separated and cholesterol quantitated with an in-line detection system. Sample was applied to a Superose® 6 HR 10/30 size exclusion column (Amersham Pharmacia Biotech) and eluted with phosphate buffered saline-EDTA at 0.5 ml/min. Cholesterol reagent (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) at 0.16 ml/min mixed with the column effluent through a T-connection and the mixture passed through a 15 m x 0.5 mm id knitted tubing reactor immersed in a 37 C water bath. The colored product produced in the presence of cholesterol was monitored in the flow stream at 505 nm and the analog voltage from the monitor was converted to a digital signal for collection and analysis. The change in voltage corresponding to change in cholesterol concentration was plotted vs time and the area under the curve corresponding to the elution of VLDL, LDL and HDL was calculated using Perkin Elmer Turbochrome software.

25

Table V

Example	Glucose Normalization %
1	38
6	65
9A	86
12	101

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 227 -

12A	51
13	65
21	23
24	72
26	42
26A	77
27A	62
30A	76
30C	48
30J	58
31A	19
31F	77
32	47
37	56
38	38
39C	62
39I	26
39W	37

EQUIVALENTS

5

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

10

WO 02/18355

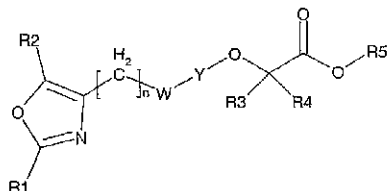
PCT/US01/22615

- 228 -

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A compound represented by the following structural formula:



- 10 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:



- is a polymethylene chain, which is saturated or may contain a carbon-carbon double bond; n is 2, 3, or 4;
- 15 W is O or S;
- R1 is an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl, heteroaryl-C1-C4 alkyl or cycloalkyl-C1-C4 alkyl;
- R2 is H, C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
- 20 Y is an unsubstituted or substituted group selected from phenylene, naphthylene or 1,2,3,4-tetrahydronaphthylene;
- R3 is H, C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;

WO 02/18355

PCT/US01/22615

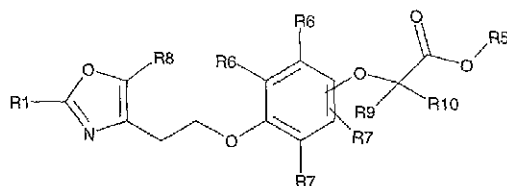
- 229 -

- R4 is H, C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzy, with the exception that when R3 and R4 are H, R2 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl; and
- 5 R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl.
2. A compound of Claim 1 wherein n is 2.
3. A compound of Claims 1 or 2 wherein W is O.
- 10 4. A compound of Claims 1, 2 or 3 wherein Y is phenylene.
5. A compound of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein R1 is substituted or unsubstituted phenyl.
- 15 6. A compound of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein R1 is substituted or unsubstituted cyclohexyl.
7. A compound of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein R1 is substituted or unsubstituted 2-thienyl.
- 20 8. A compound of Claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 wherein R3 is methyl.
- 25 9. A compound of Claim 8 wherein R4 is methyl.
10. A compound of Claims 1-9 wherein R5 is H.
11. A compound represented by the following structural formula:
- 30

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 230 -



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:

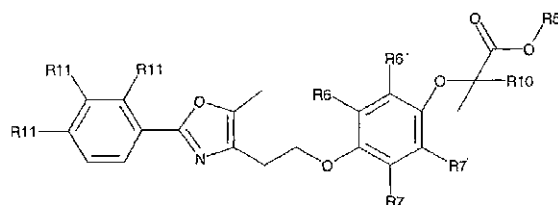
- 5 R1 is an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl, heteroaryl-C1-C4 alkyl or cycloalkyl-C1-C4 alkyl;
 R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl;
 R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl,
 10 cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;
 R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-
 15 C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl;
 R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
 R9 is C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl; and
 R10 is C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl.
- 20 12. A compound of Claim 11 wherein R1 is substituted or unsubstituted phenyl.
- 25 13. A compound of Claim 11 wherein R1 is substituted or unsubstituted cyclohexyl.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 231 -

14. A compound of Claim 11 wherein R1 is substituted or unsubstituted 2-thienyl.
15. A compound of Claims 11, 12, 13 and 14 wherein R8 and R9 are each methyl.
16. A compound of Claims 11-15 wherein each R5 is H.
17. A compound of Claims 11-16 wherein each R7 is H.
18. The compound represented by the following structural formula:



- and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:
- R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl;
- R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;
- R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-

C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl;
R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
R9 is C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl; and
R10 is C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted
or unsubstituted benzyl; and
R11 are each, independently, halo, hydroxy, carboxy,
saturated or unsaturated C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy,
C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, cyano, carbamoyl,
dioxaborolan-2-yl, benzoyl, or a substituted or
unsubstituted group selected from aryl-C1-C4- alkyl,
aryloxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy or heterocyclo-oxy.

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and
20 hydrates thereof, wherein:
R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl;
R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6
alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl,
cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 233 -

- with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;
R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-
5 C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl;
R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
R9 is C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl; and
R10 is C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl; and
10 R12 is H, aryl or C1-C4 alkyl.
20. A compound of Claims 1-19 wherein said compound is radiolabeled.
- 15 21. A compound of Claims 1-19 wherein said compound is tritiated.
22. A pharmaceutical composition, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one
20 compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
23. A method of modulating a peroxisome proliferator activated receptor, comprising the step of contacting
25 the receptor with at least one compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
24. The method of Claim 23, wherein the peroxisome
30 proliferator activated receptor is an α receptor.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 234 -

25. The method of Claim 23, wherein the peroxisome proliferator activated receptor is an γ receptor.
26. A method of treating diabetes mellitus in a mammal,
5 comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 10 27. A method of preventing diabetes mellitus in a mammal, comprising the step of administering to the mammal an effective amount of at least one compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 15 28. The method of Claim 26 or 27 wherein the mammal is a human.
29. The method of Claim 28 wherein the compound
20 potentiates a peroxisome proliferator activated receptor.
30. The method of Claim 29 wherein the peroxisome proliferator activated receptor is a γ receptor.
- 25 31. The method of Claim 27 wherein the compound lowers blood glucose levels.
32. A method of treating cardiovascular disease in a
30 mammal, comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 235 -

one compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

33. A method of preventing cardiovascular disease in a
5 mammal, comprising the step of administering to the
mammal an effective amount of at least one compound of
Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt,
solvate or hydrate thereof.
- 10 34. The method of Claims 32 or 33 wherein the mammal is a
human.
35. The method of Claim 34, wherein the compound
potentiates a peroxisome proliferator activated
15 receptor.
36. The method of Claim 35 wherein the peroxisome
proliferator activated receptor is an α receptor.
- 20 37. The method of Claims 32 or 33 wherein the compound
lowers triglycerides in the mammal.
38. The method of Claims 32 or 33 wherein the compound
lowers low density lipoproteins in the mammal.
25
39. The method of Claims 32 or 33 wherein the compound
increases high density lipoproteins in a mammal.
40. A method of treating Syndrome X in a mammal,
30 comprising the step of administering to the mammal a
therapeutically effective amount of at least one

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 236 -

compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

41. A method of preventing Syndrome X in a mammal,
5 comprising the step of administering to the mammal an effective amount of at least one compound of Claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 10 42. The method of Claim 41 wherein the compound potentiates a peroxisome proliferator activated receptor.
43. The method of Claim 41 wherein the compound lowers
15 blood glucose levels.
44. The method of Claim 41 wherein the compound lowers serum concentration of triglycerides in the mammal.
45. The method of Claim 41 wherein the compound lowers
20 serum concentration of low density lipoproteins in the mammal.
46. The method of Claim 41 wherein the compound increases serum concentration of high density lipoproteins in a
25 mammal.
47. A compound for use in therapy for a disorder modulated by a peroxisome proliferator activated receptor, wherein the compound, or pharmaceutically acceptable
30 salt, solvate or hydrate thereof, is a compound of Claims 1-19.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 237 -

48. Use of a compound for the manufacture of a medicament
for the treatment of a condition modulated by a
peroxisome proliferator activated receptor, wherein
the compound, or pharmaceutically acceptable salt,
5 solvate or hydrate thereof, is a compound of Claims
1-19.
49. All methods disclosed herein of preparing the compounds
represented by Structural Formula I.
- 10 50. All methods disclosed herein of preparing the compounds
represented by Structural Formula I.
51. A compound of Claim 1 selected from the group consisting
15 of
{4-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-
ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-acetic acid, {4-(5-
Methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl)-2-propyl-
phenoxy}-acetic acid, {4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-
20 methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-
acetic acid, {4-[2-(4-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-
ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}-acetic acid, {4-[2-
(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-
methyl-phenoxy}-acetic acid, {4-[2-(4-Benzoyloxy-
25 phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-phenoxy}-
acetic acid, {4-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-
oxazol-4-ylmethoxy]-phenoxy}-acetic acid, 4-[4-(4-

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 238 -

- Carboxymethoxy-3-methyl-phenoxyethyl)-5-methyl-oxazol-2-yl]-benzoic acid, and (4-{2-[2-(4-Butoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethylsulfanyl}-2-methyl-phenoxy)-acetic acid and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof.
52. A Compound of Claim 1 selected from the group consisting of:
- 2-{2-(4-Fluorophenoxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, 2-{2-(3-Fluorophenoxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, 2-{2-(2-Fluorophenoxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-*p*-tolyl]oxyethylphenoxy}propionic acid, 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-*o*-tolyl]oxyethylphenoxy}propionic acid, 2-{2-(4-Methoxyphenoxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, 2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(4-trifluoromethylphenoxyethyl)phenoxy]propionic acid, 2-{2-(Biphenyl-2-yl)oxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, 2-{2-(Biphenyl-4-yl)oxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionic acid, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof.

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 239 -

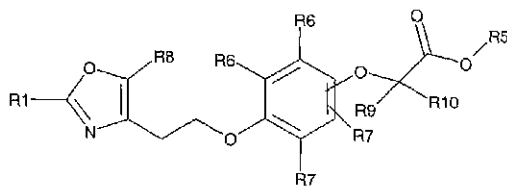
53. A Compound of Claim 1 selected from the group consisting

of :

2-(2-Benzylloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, MS (ES) *m/e* 530 (M+1). 2-(2-Isopropylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, 2-(2-Benzylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, 2-(2-(4-Fluorobenzylcarbamoyloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy)-2-methylpropionic acid, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof.

15

54. A compound represented by the following structural formula:



20

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:

R1 is an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl, heteroaryl-C1-C4 alkyl or cycloalkyl-C1-C4 alkyl;

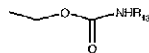
25

WO 02/18355

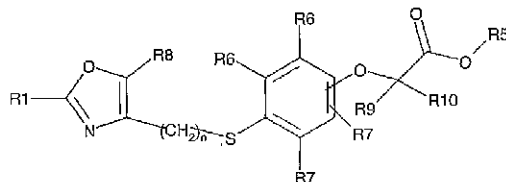
PCT/US01/22615

- 240 -

- R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl;
 R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;
 R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl or C1-C6alkoxybenzyl,



- 10 C1-C6 alkoxyaryl or a group of the formula
 R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
 R9 is C1-C6 alkyl or C1-C6 haloalkyl;
 R10 is C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl; and
 15 R13 is selected from the group consisting of benzyl, substituted benzyl, aryl, substituted aryl, substituted C1-C6 cycloalkyl, C1-C6 cycloalkyl and C1-C6 alkyl.
 55. A compound of Claim 54 wherein R13 is selected from the group consisting of is selected from the group
 20 consisting of benzyl, substituted benzyl, C1-C6 cycloalkyl, C1-C6 alkyl.
 56. A compound of the Formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 241 -

hydrates thereof, wherein:

n is 1, 2, or 3;

R1 is an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, aryl-C1-C4 alkyl,

5 heteroaryl-C1-C4 alkyl or cycloalkyl-C1-C4 alkyl;

R5 is H, C1-C4 alkyl or aminoalkyl;

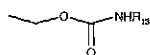
R6 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, or together

10 with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;

R7 are each, independently, H, halo, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, or aryl-C1-C4 alkyl or C1-C6alkoxybenzyl,

15

C1-C6 alkoxyaryl or a group of the



formula

;

R8 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl; R9 is C1-C6 alkyl
 20 or C1-C6 haloalkyl; R10 is C1-C10 alkyl, C1-C10 haloalkyl, or a substituted or unsubstituted benzyl;
 and R13 is selected from the group consisting of benzyl, substituted benzyl, aryl, substituted aryl, substituted C1-C6 cycloalkyl, C1-C6 cycloalkyl and C1-
 25 C6 alkyl.

57. A compound of Claim 56 wherein n is 1.

58. A compound of Claim 56 wherein n is 2.

59. A compound of any one of Claims 56, 57, or 58 wherein

R13 is selected from the group consisting of is

WO 02/18355

PCT/US01/22615

- 242 -

selected from the group consisting of benzyl,
substituted benzyl, C1-C6 cycloalkyl, C1-C6 alkyl.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		II International Application No. 14, US 01/22615
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D263/32 C07D413/04 A61K31/421 A61K31/422 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRIGHT S W ET AL: "Competitive particle concentration fluorescence immunoassays for measuring anti-diabetic drug levels in mouse plasma" JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 207, no. 1, 22 August 1997 (1997-08-22), pages 23-31, XP004093137 the whole document, particularly page 28, table 4, compound 13 --- -/-	1-59
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* any document (not published or not in the international filing date) *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see symbol D) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination taking obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 November 2001		Date of mailing of the international search report 11/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 516 Patentstr. 2 D-52859 Bad Godesberg Tel. (+49-228) 540-2000, fax 31 551 551 Fax (+49-228) 540-2016		Authorized officer Allard, M

Form PCT/ISA/210 (continued sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.
PCT/US 01/22615

G (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHINKAI H ET AL: "Isoxazolidine-3,5-dione and nencyclic 1,3-dicarbonyl compounds as hypoglycemic agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 11, 21 May 1998 (1998-05-21), pages 1927-1933, XP002155273 the whole document, particularly page 1930, table 1, compounds 5 and 6 ----	1-59
P,X	WO 01 16120 A (ELI LILLY AND COMPANY) 8 March 2001 (2001-03-08) the whole document ----	1-59
P,X	BROOKS D A ET AL: "Design and synthesis of 2-methyl-2-(4-'2-(5-methyl-2- aryloxazol-4-yl)ethoxy)phenoxypropionic acids: a new class of dual PPARalpha/gamma agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 13, 21 June 2001 (2001-06-21), pages 2061-2064, XP002184099 the whole document ----	1-59
P,X	GB 2 359 082 A (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 15 August 2001 (2001-08-15) the whole document, particularly page 5, compound 38 ----	1-5, 8-12, 16-18, 22-50
A	WO 97 31907 A (GLAXO GROUP LIMITED) 4 September 1997 (1997-09-04) the whole document ----	1

*From PCT/ISA(IV) (search report of applicant) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/US 01/22615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0116120 A	08-03-2001	AU 7073400 A WO 0116120 A1	26-03-2001 08-03-2001
GB 2359082 A	15-08-2001	JP 2001261662 A JP 2001197116 A CN 1315320 A DE 10100772 A1 FR 2804681 A1 US 2001008898 A1	26-09-2001 19-07-2001 03-10-2001 19-07-2001 10-08-2001 19-07-2001
WO 9731907 A	04-09-1997	AP 780 A AT 205485 T AU 717699 B2 AU 2093597 A BG 102792 A BR 9707786 A CA 2247443 A1 CN 1218460 A CZ 9802750 A3 DE 69706658 D1 EE 9800288 A WO 9731907 A1 EP 0888317 A1 HR 970110 A1 HU 0004845 A2 JP 2000507216 T NO 983940 A PL 328871 A1 SK 116398 A3 TR 9801707 T2 US 6294580 B1	22-11-1999 15-09-2001 30-03-2000 16-09-1997 31-08-1999 27-07-1999 04-09-1997 02-06-1999 13-01-1999 18-10-2001 15-02-1999 04-09-1997 07-01-1999 30-04-1998 28-05-2001 13-06-2000 27-10-1998 01-03-1999 13-04-1999 21-12-1998 25-09-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 F 5/02	C 0 7 F 5/02	C

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 ドーン・アリサ・ブルックス
アメリカ合衆国 4 6 2 2 0 インディアナ州インディアナポリス、エリーズ・コート 6 9 1 6 番
- (72)発明者 スコット・ユージーン・コナー
アメリカ合衆国 4 7 2 3 2 インディアナ州エリザベスタウン、ウィロー・ベンド 1 2 4 6 1 番
- (72)発明者 サミュエル・ジェームズ・ドミニアンニ
アメリカ合衆国 4 6 2 4 0 インディアナ州インディアナポリス、クリアウォーター・コブ・ドライブ 7 8 7 3 番
- (72)発明者 アレキサンダー・グレン・ゴッドフリー
アメリカ合衆国 4 6 1 5 8 インディアナ州ムーアズビル、ウッドランド・コート 6 6 0 1 番
- (72)発明者 リン・ステイシー・ゴセット
アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、ドネガル・ドライブ 7 3 4 5 番
- (72)発明者 クリストファー・ジョン・リト
アメリカ合衆国 4 6 1 5 1 インディアナ州マーティンズビル、ニュー・ハーモニー・ロード 6 5 2 0 番
- (72)発明者 アリー・エドワード・トリップ
アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、パーキット・ストリート 2 1 9 番
- (72)発明者 アラン・エム・ウォーショースキー
アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州カーメル、スプリング・ミル・ポンズ・サークル 1 3 8 2 8 番
- (72)発明者 レナード・ラリー・ウィネロスキー
アメリカ合衆国 4 6 1 4 2 インディアナ州グリーンウッド、サラブレッド・レイン 5 8 7 番
- (72)発明者 ジュ・グオシン
アメリカ合衆国 4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルズビル、パークショア・ドライブ 9 9 7 2 番

F ターム(参考) 4C056 BA02 BA03 BA04 BA08 BC01
4C063 AA01 BB08 CC78 DD52 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69 DA03 GA02 GA09 MA01 MA04
NA06 NA14 ZA36 ZA42 ZA66 ZA70 ZC03 ZC33 ZC35 ZC41
ZC42
4H048 AA01 AA03 AB20 VA77