



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 29 712 T2** 2008.07.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 313 715 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 29 712.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/22615**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 963 732.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/018355**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.03.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 263/32** (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

227233 P 23.08.2000 US

(73) Patentinhaber:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BROOKS, Dawn Alisa, Indianapolis, IN 46220, US;
CONNOR, Scott Eugene, Elizabethtown, IN 47232,
US; DOMINIANNI, Samuel James, Indianapolis, IN
46240, US; GODFREY, Alexander Glenn,
Mooresville, Indiana 46158, US; GOSSETT, Lann
Stacy, Indianapolis, Indiana 46217, US; RITO,
Christopher John, Martinsville, IN 46151, US;
TRIPP, Allie Edward, Indianapolis, IN 46217, US;
WARSHAWSKY, Alan M., Carmel, IN 46032, US;
WINNEROSKI, Leonard Larry, Greenwood, Indiana
46142, US; ZHU, Guoxin, Noblesville, IN 46060, US**

(54) Bezeichnung: **OXAZOLYLARYLOXYESSIGSÄURE DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR AGONIS-
TEN**

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

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

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR α) sind Vertreter der nuklearen Hormonrezeptorsuperfamilie, die Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren sind, die die Genexpression regulieren. Es wurden verschiedene Subtypen von PPAR α entdeckt. Diese umfassen PPAR α , PPAR γ und PPAR δ .

[0002] Von den PPAR α Rezeptorsubtypen wird berichtet, dass sie durch mittel- und langkettige Fettsäuren aktiviert werden. Sie sind bei der Stimulierung der beta-Oxidation von Fettsäuren beteiligt und bei der Aktivität von Fibraten, die bekanntermaßen eine wesentliche Verringerung der Plasmatriglyceride und eine moderate Verringerung im Cholesterin im Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) hervorrufen. Die PPAR γ Rezeptorsubtypen sind bekanntermaßen bei der Aktivierung des Programms der Adipozytendifferenzierung beteiligt und sind nicht bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber beteiligt.

[0003] Diabetes ist eine Erkrankung, bei der die Fähigkeit eines Säugers gestört ist, die Blutglucosespiegel im Blut zu regulieren, da der Säuger eine verringerte Fähigkeit zur Umwandlung von Glucose in Glycogen zur Lagerung in Muskel- und Leberzellen aufweist. Bei Typ I Diabetes wird diese verringerte Fähigkeit zur Lagerung von Glucose durch eine verringerte Insulinbildung verursacht. "Typ II Diabetes" oder "nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus" (NIDDM) ist die Form von Diabetes, die auf einer deutlichen Resistenz gegenüber dem stimulierenden oder regulatorischen Effekt von Insulin auf Glucose und dem Lipidmetabolismus in den hauptsächlich insulin-sensitiven Geweben beruht, wie Muskel, Leber und Fettgewebe. Die Resistenz gegenüber Insulinreaktionsfähigkeit führt zu einer nicht ausreichenden Insulinaktivierung der Aufnahme, Oxidation und Lagerung von Glucose im Muskel und einer unangemessenen Insulinrepression der Lipolyse in Fettgewebe und der Glucosebildung und Sekretion in der Leber. Wenn diese Zellen gegenüber insulin unempfindlich werden, versucht der Körper, dies durch die Bildung von anormal hohen Mengen an Insulin zu kompensieren und es entsteht eine Hyperinsulinämie. Eine Hyperinsulinämie ist mit Bluthochdruck und einem erhöhten Körpergewicht assoziiert. Da Insulin bei der Förderung der zellulären Aufnahme von Glucose, Aminosäuren und Triglyceriden aus dem Blut durch Insulin-empfindliche Zellen beteiligt ist, kann eine Insulinunempfindlichkeit zu erhöhten Mengen an Triglyceriden und LDL führen, die Risikofaktoren bei kardiovaskulären Erkrankungen sind. Die Konstellation der Symptome, die eine Hyperinsulinämie in Kombination mit Bluthochdruck, erhöhtem Körpergewicht, erhöhten Triglyceriden und erhöhtem LDL umfasst, ist als Syndrom X bekannt.

[0004] Die derzeitige Behandlung für Diabetes mellitus umfasst im allgemeinen zuerst die Behandlung mit Diät und Sport. Jedoch kann die Compliance gering sein und wenn die Erkrankung fortschreitet, ist oft eine Behandlung mit Hypoglykämika, typischerweise Sulfonylharnstoffen, notwendig. Sulfonylharnstoffe stimulieren die β -Zellen der Leber zur Sekretion von mehr Insulin. Schließlich versagt jedoch die Reaktion der β -Zellen und eine Behandlung mit einer Insulininjektion wird erforderlich. Zusätzlich haben sowohl eine Sulfonylharnstoffbehandlung als auch eine Insulininjektion die lebensbedrohenden Nebenwirkungen eines hypoglykämischen Komas. Daher müssen Patienten, die diese Behandlungen anwenden, die Dosierung sorgfältig kontrollieren.

[0005] Thiazolidindione sind eine Klasse an Verbindungen, von denen gezeigt wurde, dass sie die Empfindlichkeit der Insulin-sensitiven Zellen erhöhen. Die Erhöhung der Insulinsensitivität anstelle der Menge an Insulin im Blut verringert die Wahrscheinlichkeit eines hypoglykämischen Komas. Von Thiazolidindionen wurde gezeigt, dass sie die Insulinempfindlichkeit durch die Bindung an PPAR γ Rezeptoren erhöhen.

[0006] Jedoch sind Nebenwirkungen, die mit der Behandlung mit Thiazolidindionen assoziiert sind, eine Gewichtszunahme und bei Troglitazon sogar eine Lebertoxizität.

[0007] Die WO 97 31 907 A richtet sich auf substituierte 4-Hydroxyalkanoatsäurederivate als PPAR γ Agonisten. J. Med. Chem., Band 41, Nr. 11, Seiten 1927-1933 richtet sich auf Isoxazolidin-3,5-dion- und nicht-cyclische 1,3-Dicarbonylverbindungen als Hypoglykämie-mittel. J. Immunological Methods, Band 207, Nr. 1, Seiten 23-31 richtet sich auf die Entwicklung von Immuntests zur Messung von Arzneimittelspiegeln im Mausplasma.

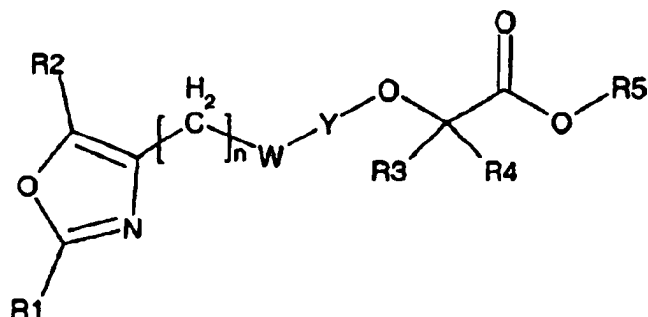
[0008] Die WO 01 16 120 A vom 8. März 2001 beschreibt Biaryloxathiazolderivate und ihre Verwendung als PPAR Modulatoren.

[0009] Die PPAR α und PPAR γ Rezeptoren sind bei Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Erkrankung, Obesität und gastrointestinaler Erkrankung, wie entzündlicher Darmerkrankung beteiligt. Es existiert ein Bedarf für neue

pharmazeutische Mittel, die diese Rezeptoren modulieren, um diese Erkrankungen oder Zustände zu verhindern, behandeln und/oder lindern, während die Nebenwirkungen derzeitiger Behandlung gelindert werden.

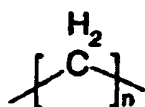
Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verbindungen, die durch die Strukturformel I dargestellt werden und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon:



Strukturformel I

[0011] In der Strukturformel I steht R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl ausgewählt ist, worin Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen ausgewählt werden aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy und Heterocycloxy und ferner Biphenyl für Heteroaryl. R₂ steht für H, C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl. Die Polymethylenkette



ist gesättigt oder kann eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung enthalten, während n für 2, 3 oder 4 steht. W steht für O oder S. Y steht für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe, die aus Phenylen, Naphthylen oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylen ausgewählt ist. R3 steht für C₁-C₆ Alkyl oder C₁-C₆ Halogenalkyl. R4 steht für H, C₁-C₁₀ Alkyl, C₁-C₁₀ Halogenalkyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl. R5 steht für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl.

[0012] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die zumindest eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Hydrat hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Zustands, der vermittelt wird durch einen Peroxisomproliferatoraktivierten Rezeptor.

[0014] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt wird.

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Hydrate hiervon dürften bei der Behandlung von Syndrom X, Typ II Diabetes, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Obesität, Koagulopathie, Bluthochdruck, Artherosklerose und anderen Störungen wirksam sein, die mit dem Syndrom X zusammenhängen und kardiovaskulären Erkrankungen brauchbar sein, indem sie eines oder mehrere der folgenden Stoffe bei Säugern verringern: Glucose, insulin, Triglyceride, Fettsäuren und/oder Cholesterin. Zusätzlich zeigen die Verbindungen weniger Nebenwirkungen als Verbindungen, die derzeit zur Behandlung dieser Zustände verwendet werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0016] Die zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausdrücke haben die folgenden Bedeutungen.

[0017] Wie hierin beschrieben, umfassen die Alkylgruppen geradkettige oder verzweigte C₁-C₆ Kohlenwasserstoffe, die gesättigt oder ungesättigt sind.

[0018] Cycloalkylgruppen umfassen, wie sie hierin verwendet werden, C₃-C₈ Kohlenwasserstoffe, die partiell oder vollkommen gesättigt sind.

[0019] Wie hierin verwendet umfassen Arylgruppen carbocyclische aromatische Ringsysteme (beispielsweise Phenyl), fusionierte polycyclische aromatische Ringsysteme (beispielsweise Naphthyl und Anthracenyl) und aromatische Ringsysteme, die an carbocyclische nicht-aromatische Ringsysteme gebunden sind (beispielsweise 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl).

[0020] Heteroarylgruppen stehen, wie sie hierin verwendet werden, für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem Heteroatom, wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Heteroarylgruppen umfassen Thienyl (auch hierin bezeichnet als "Thiophenyl"), Pyridyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Isoxazolyl und Pyrimidinyl.

[0021] Eine Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Arylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

[0022] Eine Heteroaryl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Heteroarylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

[0023] Eine Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Cycloalkylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

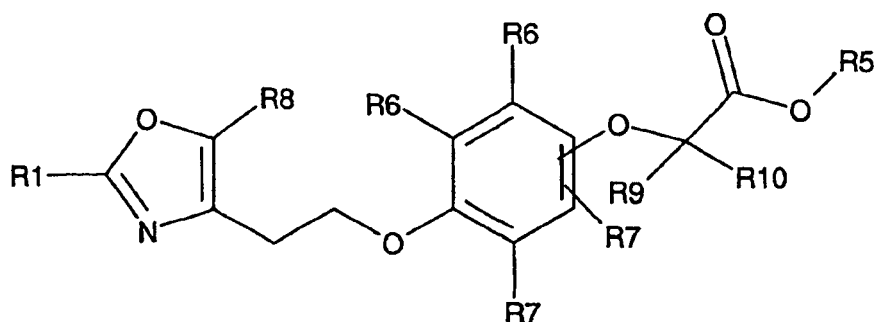
[0024] Eine Aminoalkylgruppe ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, die mit zumindest einem Amin substituiert ist, das durch -NR₁₂R₁₂ dargestellt wird, worin R₁₂ jeweils unabhängig steht für ein C₁-C₆ Alkyl oder beide R₁₂ mit dem Stickstoff zusammengenommen werden, an den sie gebunden sind, um ein fünf- oder sechsgliedriges Heterocycloalkyl zu bilden.

[0025] Ein Heterocycloalkyl ist ein nicht-aromatischer Ring, der ein oder mehrere Sauerstoffe, Stickstoffe oder Schwefel enthält (beispielsweise Morpholin, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Thiomorpholin). Die bevorzugte Heterocycloalkylgruppe ist Morpholin.

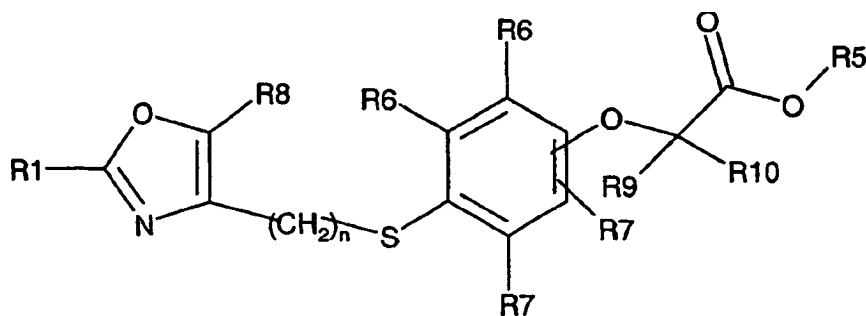
[0026] Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen sind ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkyloxy oder Heterocyclooxy. Substituenten für Heteroarylgruppen umfassen ferner Biphenyl. Bevorzugte Substituenten für Aryl sind unabhängig ausgewählt aus CF₃, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe, die aus Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy oder Heterocyclooxy ausgewählt ist.

[0027] Substituenten für die Phenylen- Naphthylen- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylengruppen umfassen Halogen, C₁-C₆ Alkyl, C₁-C₆ Alkoxy, C₁-C₆ Halogenalkyl, C₁-C₆ Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl.

[0028] Vorzugsweise weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur auf, die durch die Strukturformel II dargestellt wird:

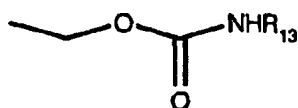


Strukturformel IIa



Strukturformel II und IIa

[0029] In Strukturformel II und IIa sind R1 und R5 wie für Strukturformel I definiert. R6 stehen jeweils unabhängig für H, Halogen, C₁-C₆ Alkyl, C₁-C₆ Alkoxy, C₁-C₆ Halogenalkyl, C₁-C₆ Halogenalkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl oder bilden zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl oder 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. R7 stehen jeweils unabhängig für H, Halogen, C₁-C₆ Alkyl, C₁-C₆ Alkoxy, C₁-C₆ Halogenalkyl, C₁-C₆ Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder C₁-C₆ Alkoxybenzyl, C₁-C₆ Alkoxyaryl oder eine Gruppe der Formel

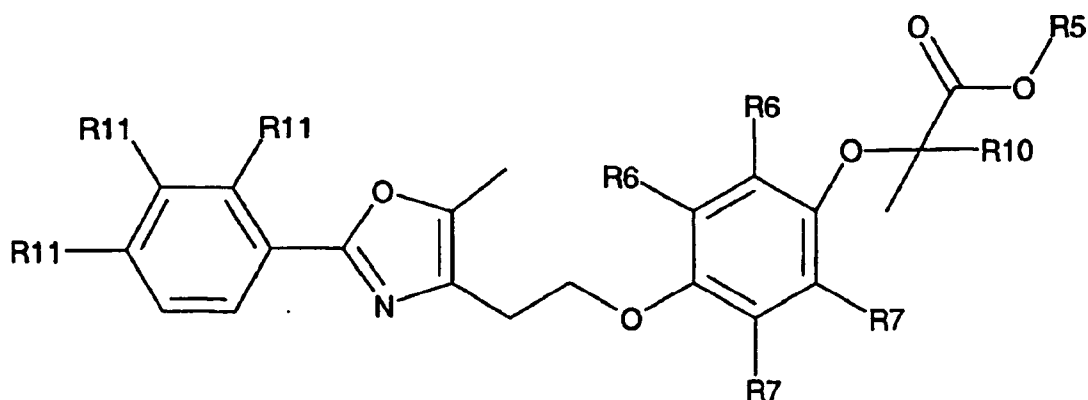


R8 steht für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl. R9 steht für C₁-C₆ Alkyl oder C₁-C₆ Halogenalkyl. R10 steht für C₁-C₁₀ Alkyl, C₁-C₁₀ Halogenalkyl oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl. R13 ist aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus Benzyl, substituiertem Benzyl, C₁-C₆ Cycloalkyl und C₁-C₆ Alkyl.

[0030] Substituenten für Benzyl umfassen beispielsweise C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkyloxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy oder Phenyl.

[0031] Beispiele für Verbindungen mit der Strukturformel II umfassen beispielsweise die in den Beispielen 1-2, 6-7, 9-32, 37-39HH und Beispielen 45, 46, 48-63 beschriebenen Verbindungen. Beispiele für Verbindungen mit der Strukturformel IIa umfassen beispielsweise die Verbindungen, die in den Beispielen 40, 41, 42, 43, 44 und 47 beschrieben sind.

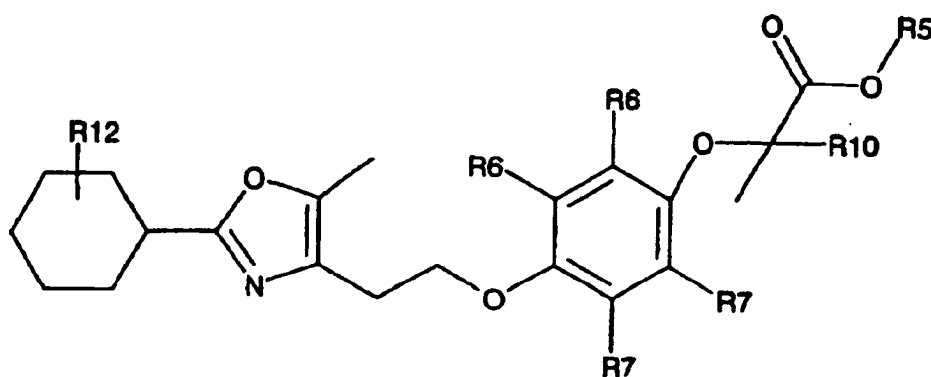
[0032] Bevorzugter haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und in ihren jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur, die durch die Strukturformel III dargestellt ist:



Strukturformel III

[0033] In der Strukturformel III sind R5, R6, R7 und R10 wie für die Strukturformeln I und II definiert, während R11 für Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtes oder ungesättigtes C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl oder eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy oder Heterocycloxy.

[0034] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform haben die erfindungsgemäßen Verbindungen und in ihren jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur, die durch die Strukturformel IV dargestellt wird:



Strukturformel IV

[0035] In Strukturformel IV sind R5, R6, R7 und R10 wie für die Strukturformeln I und II definiert, während R12, das ein Substituent an der Kohlenstoffposition 1, 2, 3 oder 4 des Cyclohexyls ist, für H, Aryl oder C₁-C₄ Alkyl steht.

[0036] Die Verbindungen der Strukturformel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und existieren in unterschiedlich optisch aktiven Formen. Wenn die Verbindungen der Strukturformel 1 ein chirales Zentrum enthalten, existieren die Verbindungen in zwei enantiomeren Formen und die vorliegende Erfindung umfasst beide Enantiomere und Enantiomergemische, wie racemische Gemische. Die Enantiomere können durch jedes dem Fachmann bekannte Verfahren getrennt werden, beispielsweise durch Bildung von diastereoisomeren Salzen, die beispielsweise durch Kristallisation, Bildung von diastereomeren Derivaten oder Komplexen, die durch Kristallisation und Gas-Flüssig- oder Flüssigchromatographie voneinander getrennt werden können, selektive Umsetzung eines Enantiomers mit einem Enantio-spezifischen Reagenz, wie enzymatische Veresterung, und Gas-Flüssig- oder Flüssigchromatographie in einer chiralen Umgebung, wie auf einem chiralen Träger, beispielsweise Silicagel mit einem gebundenen chiralen Liganden oder in Gegenwart eines chiralen Lösemittels. Es ist ersichtlich, dass wenn das gewünschte Enantiomer in eine andere chemische Einheit durch eines der oben beschriebenen Trennverfahren umgewandelt wird, ein weiterer Schritt zur Freisetzung der gewünschten enantiomeren Form erforderlich ist. Alternativ dazu können spezifische Enantiomere durch asymmetrische Synthese mittels optisch aktiver Reagenzien, Substrate, Katalysatoren oder Lösemittel oder durch Umwandlung eines Enantiomers in das andere durch asymmetrische Umwandlung synthetisiert werden.

[0037] Wenn eine Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt wird, mehr als einen chiralen Substituenten aufweist, kann sie in diastereomeren Formen existieren. Die Diastereomerenpaare können durch dem

Fachmann bekannte Verfahren getrennt werden, beispielsweise Chromatographie oder Kristallisation und die einzelnen Enantiomere innerhalb jedes Paares können wie oben beschrieben getrennt werden. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Diastereoisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0038] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in unterschiedlich stabilen Konformationsformen existieren, die trennbar sind. Eine Torsionsasymmetrie aufgrund beschränkter Rotation über eine asymmetrische Einfachbindung, beispielsweise aufgrund einer sterischen Behinderung oder einer Ringspannung, kann die Trennung von unterschiedlichen Konformeren erlauben. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Konformationsisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0039] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in zwitterionischer Form existieren und die vorliegende Erfindung umfasst jede zwitterionische Form der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0040] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können in mehr als einer Kristallform vorkommen. Polymorphe der Verbindungen der Strukturformel I bilden einen Teil der vorliegenden Erfindung und können durch Kristallisation einer Verbindung der Strukturformel I unter unterschiedlichen Bedingungen hergestellt werden, beispielsweise unter Verwendung von unterschiedlichen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen zur Umkristallisation, Kristallisation bei unterschiedlichen Temperaturen und verschiedene Arten der Kühlung, die von sehr schnellem bis zu sehr langsamem Kühlen während der Kristallisation reichen. Polymorphe können auch durch Erhitzen oder Schmelzen einer Verbindung der Strukturformel I, gefolgt von einem graduellen oder schnellen Kühlen erhalten werden. Das Vorkommen von Polymorphen kann durch Festsonden NMR Spektroskopie, IR Spektroskopie, Differentialscanningkalorimetrie, Röntgenbeugung am Pulver oder anderen verfügbaren Techniken bestimmt werden.

[0041] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können in mehr als einer Kristallform vorkommen und die vorliegende Erfindung umfasst jede Kristallform und Gemische hiervon.

[0042] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können auch in Form von Solvaten vorkommen, beispielsweise Hydraten und die vorliegende Erfindung umfasst jedes Solvat und Gemische hiervon.

[0043] "Pharmazeutisch annehmbares Salz" bezieht sich auf Salze der Verbindungen der Strukturformel I, die im wesentlichen für Säuger nicht toxisch sind. Typische pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen die Salze, die durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Mineralsäure, organischen Säure, einer organischen Base oder einer anorganischen Base hergestellt werden. Solche Salze sind jeweils als Basenadditionssalze bekannt. Es sollte erkannt werden, dass das bestimmte Gegenion, das einen Teil des Salzes der vorliegenden Erfindung bildet, nicht entscheidend ist, solange das Salz als Ganzes pharmazeutisch annehmbar ist und das Gegenion keine unerwünschten Qualitäten zum Salz als Ganzes beiträgt.

[0044] Durch den sauren Rest bildet eine Verbindung der Strukturformel I Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Basen. Einige Beispiele für Basenadditionssalze umfassen Metallsalze, beispielsweise Aluminium, Alkalimetallsalze, wie Lithium, Natrium oder Kalium und Erdalkalimetallsalze, wie Calcium oder Magnesium und Ammonium oder substituierte Ammoniumsalze. Beispiele für substituierte Ammoniumsalze umfassen jene mit Niederalkylaminen, wie Trimethylamin und Triethylamin, Hydroxyalkylamine, wie 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)amin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin, Cycloalkylamine, wie Bicyclohexylamin oder Dibenzylpiperidin, N-Benzyl- β -phenethylamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bisdehydroabietylamin, Glucamin, N-Methylglucamin, Basen vom Pyridintyp, wie Pyridin, Collidin, Chinin oder Chinolin und Salze von basischen Aminosäuren, wie Lysin und Arginin.

[0045] Beispiele für anorganische Basen umfassen ohne Beschränkung Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat und dergleichen.

[0046] Verbindungen der Strukturformel I, die mit einer basischen Gruppe substituiert sind, können als Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren existieren. Die vorliegende Erfindung umfasst solche Salze. Beispiele für solche Salze umfassen Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Nitrate, Maleate, Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate [beispielsweise (+)-Tartrate, (-)-Tartrate oder Gemische hiervon, einschließlich razemischer Gemische], Succinate, Benzoate und Salze mit Aminosäuren, wie Glutaminsäure.

[0047] Diese Salze können durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden. Bestimmte Verbindungen

dungen der Strukturformel I und ihre Salze können auch in Form von Solvaten, beispielsweise Hydraten, vorkommen und die vorliegende Erfindung umfasst jedes Solvat und Gemische hiervon.

[0048] Der Ausdruck "Wirkstoff" meint allgemein die durch Strukturformel I beschriebenen Verbindungen, wie auch die Salze, Solvate und Prodrugs solcher Verbindungen.

[0049] Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbar" meint, dass der Träger, die Verdünnungsmittel, die Hilfsstoffe und Salze mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel und für den Empfänger hiervon nicht schädlich sein dürfen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden durch in der Technik gut bekannte Verfahren und leicht verfügbare Bestandteile hergestellt.

[0050] "Prävention" bezieht sich auf die Verringerung der Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger sich einen der hierin beschriebenen pathologischen Zustände zuzieht oder entwickelt.

[0051] "Behandlung" bezieht sich auf die Linderung einer Erkrankung oder eines Zustands und die Prävention oder Verhinderung der weiteren Progression oder die Linderung der mit dieser Erkrankung oder diesem Zustand assoziierten Symptome.

[0052] "Pharmazeutisch wirksame Menge" meint die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder des Salzes, Solvats, Hydrats oder Prodrugs hiervon, die die biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, Systems oder Säugers auslöst. Eine solche Menge kann prophylaktisch einem Patienten verabreicht werden, der für die Entwicklung einer Erkrankung oder eines Zustands empfänglich sein dürfte. Eine solche Menge kann, wenn sie prophylaktisch an einen Patienten verabreicht wird, auch zur Prävention oder Linderung der Schwere des beeinflussten Zustands wirksam sein. Eine solche Menge soll eine Menge umfassen, die zur Modulation eines PPAR Rezeptors ausreichend ist, wie eines PPAR α oder PPAR γ Rezeptors, um eine Krankheit oder einen Zustand zu beeinflussen. Zustände, die durch PPAR α oder PPAR γ Rezeptoren beeinflusst werden, umfassen Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung, Syndrom X, Obesität und gastrointestinale Erkrankung.

[0053] Ein "Säuger" ist ein individuelles Tier, das ein Vertreter der taxonomischen Klasse Mammalia ist. Die Klasse Mammalia umfasst Menschen, Affen, Schimpansen, Gorillas, Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Hunde, Katzen, Mäuse und Ratten.

[0054] Die Verabreichung an einen Menschen ist am meisten bevorzugt. Ein Mensch, dem die Verbindungen und Zustände der vorliegenden Erfindung verabreicht werden, hat eine Erkrankung oder einen Zustand, worin die Blutglucosespiegel ohne medizinische Intervention nicht angemessen kontrolliert werden, worin aber endogenes Insulin im Blut des Menschen vorhanden ist. Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) ist eine chronische Erkrankung oder ein Zustand, der durch die Gegenwart von Insulin im Blut, sogar in Spiegeln über normal, aber der Resistenz oder das Fehlen der Sensitivität gegenüber der Insulinwirkung an diesen Geweben gekennzeichnet ist. Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind auch zur Behandlung von akuten oder vorübergehenden Störungen der Insulinsensitivität brauchbar, die manchmal nach einer Operation, einem Trauma, einem Myokardinfarkt und dergleichen auftreten. Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind auch zur Verringerung der Serumtriglyceridspiegel brauchbar. Erhöhte Triglyceridspiegel, ob sie durch eine genetische Prädisposition oder durch eine Hochfett-diät verursacht sind, sind ein Risikofaktor für die Entwicklung von Herzerkrankung, Schlaganfall und Störungen und Erkrankungen des Kreislaufsystems. Der Allgemeinarzt kann Menschen identifizieren, die von einer Verabreichung der Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung profitieren können.

[0055] Die vorliegende Erfindung liefert ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder einer tautomeren Form hiervon und/oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon und/oder eines pharmazeutisch annehmbaren Solvats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hyperglykämie bei einem hyperglykämischen Menschen oder Säuger, der dessen bedarf.

[0056] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind als therapeutische Substanzen bei der Prävention oder Behandlung von Syndrom X, Diabetes mellitus und verwandten endokrinen und kardiovaskulären Störungen und Erkrankungen beim Menschen oder anderen Säugern brauchbar.

[0057] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der wie oben beschriebenen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines durch PPAR α oder PPAR γ vermittelten Zu-

stands, getrennt oder in Kombination.

[0058] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Strukturformel I kann zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, das brauchbar ist zur Behandlung von Syndrom X, Diabetes und Obesität, zur Verringerung der Triglyceridspiegel, Erhöhung des Plasmaspiegels für Lipoprotein hoher Dichte und zur Behandlung, Prävention oder Reduktion des Risikos zur Entwicklung von Atherosklerose und zur Prävention oder Verringerung des Risikos, eine erste oder nachfolgende Atheroskleroseerkrankung bei Säugern, insbesondere dem Menschen zu entwickeln. Im allgemeinen verringert eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung (1) typischerweise Serumglucosespiegel, genauer gesagt HbA1c eines Patienten um etwa 0,7 % oder mehr, (2) verringert typischerweise die Serumtriglyceridspiegel eines Patienten um etwa 20 % oder mehr und (3) erhöht die Serum HDL Spiegel eines Patienten. Vorzugsweise können die HDL Spiegel um etwa 30 % oder mehr erhöht werden.

[0059] Zusätzlich kann eine wirksame Menge einer Verbindung der Strukturformel I und eine therapeutisch wirksame Menge eines oder mehrerer Wirkstoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus: Antihyperlipidämiemitteln, Plasma-HDL-erhöhenden Mitteln, Antihypercholesterinämiemitteln, Fibraten, Vitaminen, Aspirin, Insulinsekretionsmitteln, Insulin und dergleichen zusammen zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, das für die oben beschriebenen Behandlungen brauchbar ist.

[0060] Vorteilhafterweise können Zusammensetzungen, die die Verbindung der Strukturformel I oder die Salze hiervon enthalten, in Einheitsdosierungsform bereitgestellt werden, wobei vorzugsweise jede Einheitsdosis etwa 1 bis etwa 500 mg enthält, obwohl es verständlich ist, dass die Menge der Verbindung oder Verbindungen der Strukturformel I, die verabreicht wird, von einem Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände bestimmt wird.

[0061] Wenn es hierin verwendet wird, umfasst das Syndrom X prädiabetisches Insulinresistenzsyndrom und die hieraus resultierenden Komplikationen, Insulinresistenz, nicht-Insulin-abhängigen Diabetes, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Obesität, Koagulopathie, Hypertension und andere mit Diabetes assoziierte Komplikationen. Die hierin erwähnten Verfahren und Behandlungen umfassen die obigen und umfassen die Behandlung und/oder Prophylaxe eines oder einer Kombination aus folgendem: Prädiabetisches Insulinresistenzsyndrom, die entstehenden Komplikationen hiervon, Insulinresistenz, Typ II oder nicht-Insulinabhängigen Diabetes, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Obesität und die mit Diabetes assoziierten Komplikationen, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankung, speziell Atherosklerose.

[0062] Die Zusammensetzungen werden formuliert und auf dieselbe allgemeine Weise verabreicht, wie dies hierin beschrieben ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können effektiv alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Wirkstoffen in Abhängigkeit der gewünschten Zieltherapie verabreicht werden. Die Kombinationstherapie umfasst die Verabreichung einer einzelnen pharmazeutischen Dosierungsformulierung, die eine Verbindung der Strukturformel I und ein oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält, wie auch die Verabreichung einer Verbindung der Strukturformel I und des jeweiligen Wirkstoffs in der eigenen getrennten pharmazeutischen Dosierungsformulierung. Beispielsweise kann eine Verbindung der Strukturformel I und ein Insulinsekretionsmittel, wie Biguanide, Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Insulin oder α -Glucosidaseinhibitoren dem Patienten zusammen in einer einzelnen oralen Dosierungszusammensetzung verabreicht werden, wie als Tablette oder Kapsel oder jedes Mittel wird in getrennten oralen Dosierungsformulierungen verabreicht. Wenn getrennte Dosierungsformulierungen verwendet werden, kann eine Verbindung der Strukturformel I und ein oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe zur im wesentlichen gleichen Zeit, das heißt gleichzeitig oder zu getrennt gestaffelten Zeiten, das heißt sequenziell verabreicht werden, wobei die Kombinationstherapie so verstanden wird, dass sie alle diese Verabreichungspläne umfasst.

[0063] Ein Beispiel für eine Kombinationsbehandlung oder Prävention von Atherosklerose kann die Verabreichung einer Verbindung der Strukturformel I oder Salzen hiervon in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffe umfassen: Antihyperlipidämiemittel, Plasma-HDL-erhöhende Mittel, Antihypercholesterinämiemittel, Fibrate, Vitamine und Aspirin und dergleichen. Wie oben erwähnt können die Verbindungen der Strukturformel 1 in Kombination mit mehr als einem zusätzlichen Wirkstoff verabreicht werden.

[0064] Ein weiteres Beispiel für eine Kombinationstherapie kann in der Behandlung von Diabetes und verwandten Störungen gesehen werden, worin die Verbindungen der Strukturformel I oder Salze hiervon wirksam in Kombination mit beispielsweise Sulfonylharnstoffen, Biguaniden, Thiazolidindionen, α -Glucosidaseinhibitoren, anderen Insulinsekretionsmitteln, Insulin, wie auch den oben zur Behandlung von Atherosklerose diskutierten Wirkstoffen verwendet werden.

[0065] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Hydrate hiervon haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester oder Prodrugs hiervon in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen enthalten. Hilfsstoffe sind inerte Substanzen, wie ohne Beschränkung Träger, Verdünnungsmittel, Füllstoffe, Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Gleitmittel, Löslichkeitsvermittler, Suspendiermittel, Netzmittel, Bindemittel, Zerfallshilfsstoffe, Verkapselungsmaterial und andere herkömmliche Zusatzstoffe. Eine richtige Formulierung hängt von dem gewählten Verabreichungsweg ab. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten typischerweise etwa 1 bis etwa 99 Gewichtsprozent des Wirkstoffs, der eine erfindungsgemäße Verbindung ist.

[0066] Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Formulierung in Einheitsdosierungsform vor. Eine "Einheitsdosierungsform" ist eine physisch diskrete Einheit, die eine Einheitsdosierung enthält, welche zur Verabreichung an Menschen und andere Säuger geeignet ist. Beispielsweise kann eine Einheitsdosierungsform eine Kapsel oder Tablette oder mehrere Kapseln oder Tabletten sein. Eine "Einheitsdosis" ist eine vorbestimmte Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffs, die zur Bereitstellung des gewünschten therapeutischen Effekts berechnet wurde, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen. Die Menge des Wirkstoffs in einer Einheitsdosierungsform kann variiert oder auf etwa 0,1 bis etwa 1000 Milligramm oder mehr gemäß der im einzelnen beteiligten Behandlung eingestellt werden.

[0067] Der Dosisplan, der die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet, wird durch den Fachmann der Humanmedizin oder Tiermedizin ausgewählt, wobei verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden, wie ohne Beschränkung die Spezies, das Alter, das Gewicht, das Geschlecht, der medizinische Zustand des Empfängers, die Schwere des zu behandelnden Zustands, der Verabreichungsweg, die Stärke der metabolischen und exkretorischen Funktion des Empfängers, die verwendete Dosierungsform, die im einzelnen verwendete Verbindung und das Salz hiervon und dergleichen.

[0068] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer einzelnen Tagesdosis verabreicht oder die gesamte Tagesdosis kann in aufgeteilten Dosen zwei, drei oder mehrmals pro Tag verabreicht werden. Wenn die Abgabe über transdermale Formen erfolgt, ist die Verabreichung natürlich kontinuierlich.

[0069] Geeignete Verabreichungswege von pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen beispielsweise orale, über Augentropfen erfolgende, rektale, transmukosale, topische oder intestinale Verabreichung, parenterale Abgabe (Bolus oder Infusion), einschließlich intramuskuläre, subkutane und intramedulläre Injektionen, wie auch intrathekale, direkt intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale, intranasale oder intraokulare Injektionen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in einem gezielten Arzneimittelabgabesystem verabreicht werden, wie in einem Liposom, das mit einem Endothel-spezifischen Antikörper beschichtet ist.

[0070] Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung leicht durch die Kombination der Wirkstoffe mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern formuliert werden, die in der Technik gut bekannt sind. Solche Träger ermöglichen es den Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Tabletten, Pillen, Pulver, Sachets, Granula, Dragees, Kapseln, Flüssigkeiten, Elixiere, Tinkturen, Gele, Emulsionen, Sirupe, Aufschlämmungen, Suspensionen und dergleichen zur oralen Aufnahme durch einen zu behandelnden Patienten formuliert zu werden. Pharmazeutische Präparationen zur oralen Verwendung können durch die Kombination des Wirkstoffs mit einem festen Hilfsstoff, optional durch Mahlen des entstehenden Gemisches und Prozessierung des Gemisches der Granula, erforderlichenfalls nach der Zugabe von geeigneten Zusatzstoffen, unter Bildung von Tabletten oder Drageekernen erhalten werden.

[0071] Zur oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel kann der Wirkstoff mit einem oralen, nicht toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Träger kombiniert werden, wie ohne Beschränkung Lactose, Stärke, Saccharose, Glucose, Methylcellulose, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Calciumsulfat, Natriumcarbonat, Mannit, Sorbit und dergleichen optional zusammen mit Zerfallshilfsstoffen, wie ohne Beschränkung quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Maisstärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi, Alginsäure oder einem Salz hiervon, wie Natriumalginat und dergleichen und optional Bindemitteln, beispielsweise ohne Beschränkung Gelatine, Akaziengummi, natürliche Zucker, beta-Lactose, Maissüßstoffe, natürlichen und synthetischen Gummis, Akaziengummi, Tragant, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Wachse und dergleichen und optional Gleitmitteln, wie beispielsweise ohne Beschränkung Magnesiumstearat, Natriumstearat, Stearinsäure, Natriumoleat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid, Talkum und dergleichen. Wenn eine Dosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen

flüssigen Träger enthalten, wie ein fettes Öl.

[0072] Formulierungen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten und Kapseln. Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die auch als Geschmacksmittel, Gleitmittel, Löslichkeitsvermittler, Suspendiermittel, Bindemittel, Tablettenzerfallshilfsmittel und Verkapselungsmaterial wirken können.

[0073] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der mit dem fein verteilten Wirkstoff gemischt ist. In Tabletten ist der Wirkstoff mit einem Träger gemischt, der die erforderlichen Bindeeigenschaften in geeigneten Proportionen aufweist und in der gewünschten Form und Größe verpresst wird.

[0074] Es können verschiedene andere Materialien als Beschichtungen vorhanden sein oder um die physikalische Form der Dosierungseinheit zu modifizieren. Beispielsweise können Tabletten mit Schellack, Zucker oder beidem beschichtet werden. Ein Sirup oder ein Elixier kann zusätzlich zum Wirkstoff Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsstoffe, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff enthalten, wie einen Kirsch- oder Orangengeschmack.

[0075] Sterile flüssige Formulierungen umfassen Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere. Der Wirkstoff kann in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger gelöst oder suspendiert werden, wie sterilem Wasser, sterilem organischem Lösemittel oder einem Gemisch aus Wasser und einem sterilen organischen Lösemittel.

[0076] Der Wirkstoff kann auch in einem geeigneten organischen Lösemittel gelöst werden, wie beispielsweise wässrigem Propylenglycol. Andere Zusammensetzungen können durch Dispergieren des fein verteilten Wirkstoffs in wässriger Stärke oder Natriumcarboxymethylcelluloselösung oder in einem geeigneten Öl hergestellt werden.

[0077] Drageekerne werden mit geeigneten Ummantelungen ausgestattet. Zu diesem Zweck können konzentrierte Zuckerlösungen verwendet werden, die optional Gummi Arabicum, Talkum, Polyvinylpyrrolidon, Carboxypolgel, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid, Lacklösungen und geeignete organische Lösemittel oder Lösemittelgemische enthalten können. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten oder Drageeummantelungen zur Identifizierung zugegeben werden oder um unterschiedliche Kombinationen von Wirkstoffdosen anzuzeigen.

[0078] Pharmazeutische Präparationen, die oral verwendet werden können, umfassen verschleißbare Kapseln aus Gelatine, wie auch weiche, verschweißte Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit hergestellt sind. Die verschleißbaren Kapseln können die Wirkstoffe im Gemisch mit Füllstoffen enthalten, wie Lactose, Bindemittel, wie Stärkearten und/oder Gleitmittel, wie Talkum oder Magnesiumstearat und optional Stabilisatoren. Bei Weichkapseln können die Wirkstoffe in geeigneten Flüssigkeiten gelöst oder suspendiert werden, wie fetten Ölen, flüssigem Paraffin oder flüssigen Polyethylenglycolen. Zusätzlich können Stabilisatoren zugegeben werden.

[0079] Alle Formulierungen zur oralen Verabreichung sollten in Dosierungen vorliegen, die für eine solche Verabreichung geeignet sind. Besonders geeignete Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung sind Einheitsdosierungsformen, wie Tabletten und Kapseln.

[0080] Für eine parenterale Verabreichung können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder Salze hiervon mit sterilen wässrigen oder organischen Medien unter Bildung von injizierbaren Lösungen oder Suspensionen kombiniert werden. Formulierungen zur Injektion können in Einheitsdosierungsform mit einem zugegebenen Konservierungsstoff präsentiert werden, wie in Ampullen oder Multidosierungsbehältern. Die Zusammensetzungen können Formen annehmen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern und können Formulierungsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel. Die pharmazeutischen Formen, die zur Injektionsverwendung geeignet sind, umfassen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver zur unmittelbaren Herstellung von sterilen, injizierbaren Lösungen oder Dispersionen. In allen Fällen muss die Form steril sein und muss so flüssig sein, dass sie in Spritzen verabreicht werden kann. Sie muss unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung stabil sein und muss gegenüber einer Kontamination geschützt werden. Der Träger kann ein Lösemittel oder Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, vorzugsweise in physiologisch kompatiblen Puffern, wie Hank Lösung, Ringer Lösung oder physiologischem Kochsalzpuffer, Ethanol, Polyol (beispielsweise Glycerin, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol), geeignete Gemische hiervon und Pflanzenöle enthält. Unter gewöhnlichen Bedingungen der Lagerung und Verwendung enthalten diese Präparationen einen Konservie-

rungsstoff, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0081] Die auf diese Weise hergestellten Injektionslösungen können dann intravenös, intraperitoneal, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden, wobei eine intramuskuläre Verabreichung bei Menschen bevorzugt ist.

[0082] Für eine Transmukosaverabreichung werden Penetrationsmittel, die zur Permeation der zu durchdringenden Barriere geeignet sind, in der Formulierung verwendet. Solche Penetrationsmittel sind im allgemeinen in der Technik bekannt. Die Wirkstoffe können auch intranasal verwendet werden, beispielsweise als flüssige Tropfen oder als Spray.

[0083] Für eine bukkale Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Longetten annehmen, die auf herkömmliche Weise formuliert werden.

[0084] Zur Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zur erfindungsgemäßen Verwendung bequemerweise in Form eines Trockenpulverinhalators oder einer Aerosolspraypräsentation aus Druckbehältern oder einem Vernebler unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas abgegeben. Im Fall von Druckaerosol kann die Dosierungseinheit durch die Bereitstellung eines Ventils zur Abgabe einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Kapseln und Kartuschen aus Gelatine zur Verwendung als Inhalator oder Insufflator, die ein Pulvergemisch der Verbindung und eine geeignete Pulverbasis enthalten, wie Lactose oder Stärke, können formuliert werden.

[0085] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auf eine Weise hergestellt werden, die an sich bekannt ist, beispielsweise durch herkömmliche Verfahren, wie Mischen, Lösen, Granulieren, Drageeherstellung, Homogenisieren, Emulgieren, Verkapseln, Einschließen oder Lyophilisieren.

[0086] Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen wird der Wirkstoff gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder mit einem Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann dies ein festes, lyophilisiert-festes oder pastöses, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel dient oder kann vorliegen in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern, Longetten, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirupen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium) oder Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gewichtsprozent des Wirkstoffs enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise vor der Verabreichung formuliert.

[0087] Die folgenden pharmazeutischen Formulierungen 1 bis 8 sind nur erläuternd und sollen den Schutzbereich der Erfindung in keiner Weise beschränken. "Wirkstoff" bezieht sich auf eine Verbindung der vorliegenden Erfindung gemäß Strukturformel I oder Salze hiervon.

Formulierung 1

Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung folgender Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
Wirkstoff	250
Stärke, getrocknet	200
Magnesiumstearat	10
Gesamt	460 mg

Formulierung 2

Eine Tablette wird unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

	Menge (mg/Tablette)
Wirkstoff	250
mikrokristalline Cellulose	400
pyrogen hergestelltes Siliciumdioxid	10
Stearinsäure	5
Gesamt	665 mg

[0088] Die Bestandteile werden vermischt und unter Bildung von Tabletten gepresst, wobei jede 665 mg wiegt.

Formulierung 3

Eine Aerosollösung, die die folgenden Bestandteile enthält, wird hergestellt:

	Gewicht
Wirkstoff	0,25
Ethanol	25,75
Propellant 22 (Chlordifluormethan)	74,00
Gesamt	100,00

[0089] Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt und das Gemisch wird zu einem Teil Propellant 22 gegeben, auf -30°C abgekühlt und in ein Abfüllgerät gegeben. Die erforderliche Menge wird anschließend in einen Edelstahlbehälter gefüllt und mit dem Rest des Propellants verdünnt. Die Ventileinheiten werden anschließend am Behälter angebracht.

Formulierung 4

Tabletten, die jeweils 60 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

Wirkstoff	60 mg
Stärke	45 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon (als 10 % Lösung in Wasser)	4 mg
Natriumcarboxymethylstärke	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Talkum	1 mg
Gesamt	150 mg

[0090] Der Wirkstoff, die Stärke und die Cellulose werden durch ein Nr. 45 Mesh U. S. Sieb gegeben und sorgfältig vermischt. Die wässrige Lösung, die Polyvinylpyrrolidon enthält, wird mit dem entstehenden Pulver vermischt und das Gemisch wird anschließend durch ein Nr. 14 Mesh U. S. Sieb gegeben. Die so hergestellten Granula werden bei 50°C getrocknet und durch ein Nr. 18 Mesh U. S. Sieb gegeben. Die Natriumcarboxymethylstärke, das Magnesiumstearat und das Talkum werden, nachdem sie vorher durch ein Nr. 60 Mesh U. S. Sieb gegeben wurden, zu den Granula gegeben und nach dem Mischen in einer Tablettenmaschine unter Bildung von Tabletten gepresst, die jeweils 150 mg wiegen.

Formulierung 5

Kapseln, die jeweils 80 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

Wirkstoff	80 mg
Stärke	59 mg
Mikrokristalline Cellulose	59 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Gesamt	200 mg

[0091] Der Wirkstoff, die Cellulose, die Stärke und das Magnesiumstearat werden gemischt, durch ein Nr. 45 Mesh U. S. Sieb gegeben und in Hartgelatine kapseln in 200 mg Mengen abgefüllt.

Formulierung 6

Zäpfchen, die jeweils 225 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

Wirkstoff	225 mg
Gesättigte Fettsäureglyceride	2 000 mg
Gesamt	2 225 mg

[0092] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 60 Mesh U. S. Sieb gegeben und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher bei möglichst geringer Hitze geschmolzen werden. Das Gemisch wird anschließend in eine Zäpfchenform mit einer nominalen Kapazität von 2 g gegossen und abgekühlt.

Formulierung 7

Suspensionen, die jeweils 50 mg des Wirkstoffs pro 5 ml Dosis enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

Wirkstoff	50 mg
Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
Sirup	1,25 ml
Benzoessäurelösung	0,10 ml
Geschmacksstoff	q. v.
Farbstoff	q. v.
Gereinigtes Wasser auf gesamt	5 ml

[0093] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 45 Mesh U. S. Sieb gegeben und mit Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup vermischt, um eine glatte Paste zu erhalten. Die Benzoessäurelösung, der Geschmacksstoff und der Farbstoff werden mit einem Anteil Wasser vermischt, und unter Rühren zugegeben. Anschließend wird ausreichend Wasser zugegeben, um das erforderliche Volumen zu erhalten.

Formulierung 8

Eine intravenöse Formulierung kann folgendermaßen hergestellt werden:

Wirkstoff	100 mg
Isotonische Kochsalzlösung	1000 ml

[0094] Die Lösung der obigen Inhaltsstoffe wird im allgemeinen einem Patienten mit einer Geschwindigkeit

von 1 ml pro Minute intravenös verabreicht.

[0095] In einer weiteren Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird die Verbindung radioaktiv markiert, wie mit Kohlenstoff 14 oder mit Tritium. Solche radioaktiv markierten oder mit Tritium markierten Verbindungen sind als Referenzstandards für in vitro Tests zur Identifizierung von neuen PPAR α und PPAR γ Agonisten brauchbar.

Synthese

[0096] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch Umsetzung eines 2-(R1-substituierten)-5-R2-substituierten Oxazol-4-ylethylsulfonylesters mit einem 2-R4-substituierten 4-Phenoxyalkansäureester gebildet. Im allgemeinen werden die chemischen Sulfonylesterzwischenprodukte durch zwei verschiedene Wege synthetisiert, die in den Schemata IA und IB gezeigt sind, während Schema II für das Syntheseverfahren typisch ist, das zur Herstellung des chemischen Propionsäurezwischenprodukts verwendet wird. Die Bildung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung aus diesen chemischen Zwischenprodukten ist in Schema III gezeigt.

[0097] In Schema IA ist der erste Schritt eine Kondensation eines Dionmonooxims, das durch die Strukturformel IA-1 dargestellt wird, mit einem R1-substituierten Aldehyd, das durch die Strukturformel IA-2 dargestellt wird, in Gegenwart einer Säure, wie wässriger, konzentrierter Chlorwasserstoffsäure oder vorzugsweise Essigsäure, die mit Chlorwasserstoffgas gesättigt ist. Typischerweise wird Chlorwasserstoff durch eine Lösung des Dionmonooxims und des R1-substituierten Aldehyds in Essigsäure geblasen, die bei konstanter Temperatur von etwa 0°C bis etwa 20°C für etwa 15 Minuten bis etwa 1 Stunde gehalten wird. Das Produkt der Kondensation ist ein Oxazol-n-oxid, das durch die Strukturformel IA-3 dargestellt wird.

[0098] Das Oxazol-n-oxid wird dann mit Phosphoroxahalogenid, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxobromid in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan oder Chloroform unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Halogenmethyloxazols behandelt, das durch die Strukturformel IA-4 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise bei Rückflusstemperatur des verwendeten Lösemittels ausgeführt und ist in etwa 15 Minuten bis 1 Stunde vollständig.

[0099] Das 2-(R1-substituierte)-4-Chlormethyloxazol wird dann mit einem Cyanid und einem Iodidsalz unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Cyanomethyloxazols behandelt, das durch die Strukturformel IA-5 dargestellt ist. Die Umsetzung wird typischerweise in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie Dimethylformamid bei einer Temperatur von etwa 80°C bis etwa 120°C für etwa 1 Stunde bis etwa 6 Stunden ausgeführt. Vorzugsweise sind die Cyanid- und Iodidsalze Kaliumcyanid und Kaliumiodid.

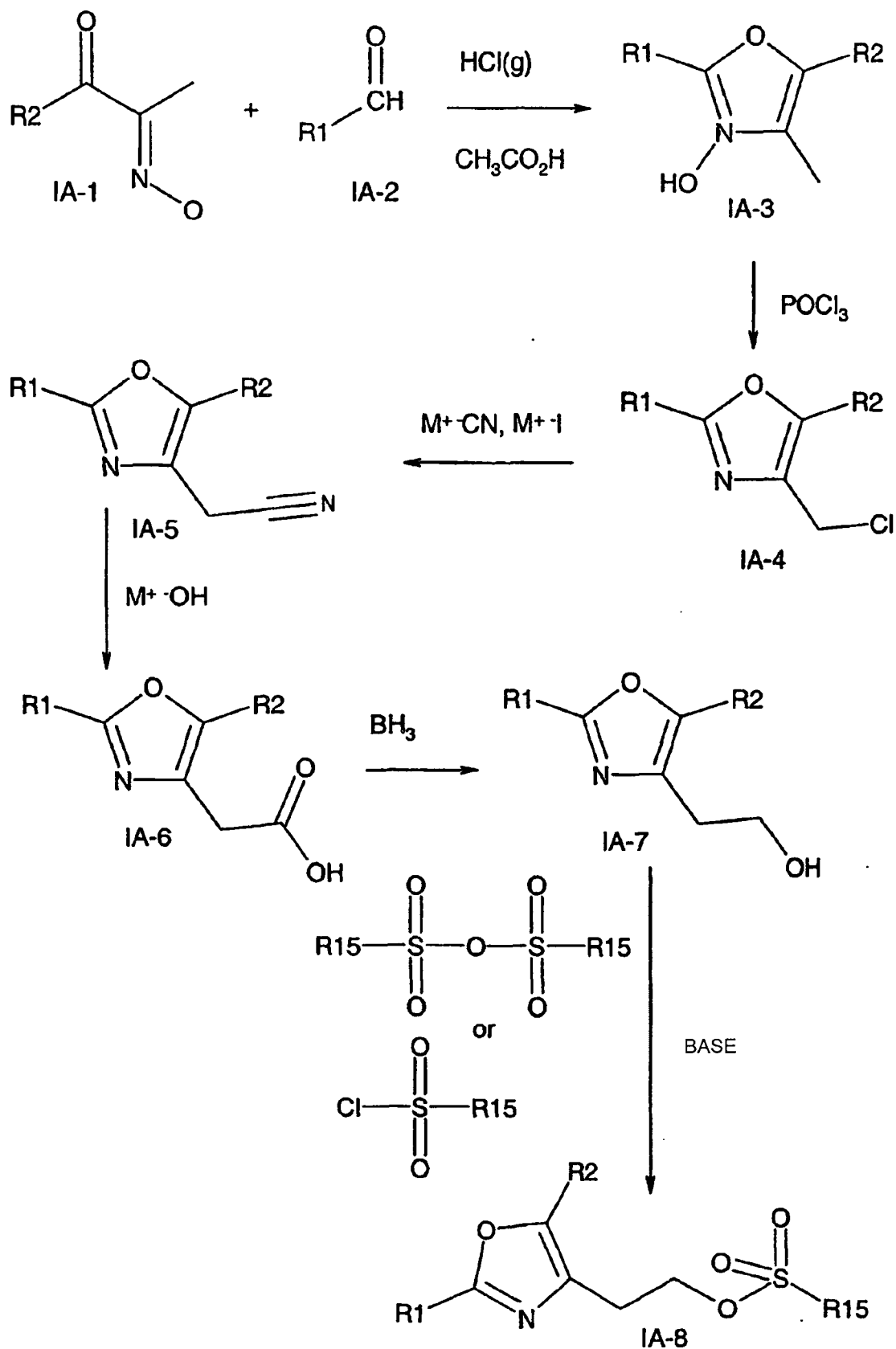
[0100] Die Cyanogruppe des 2-(R1-substituierten)-4-Cyanomethyloxazols wird in eine Carbonsäuregruppe durch die Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxid unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Carboxymethyloxazols umgewandelt, das durch die Strukturformel IA-6 dargestellt wird. Die Umsetzung wird im allgemeinen in einer wässrigen Lösung bei etwa 80°C bis etwa 100°C ausgeführt. Die Konzentration des Alkalimetallhydroxids in der wässrigen Lösung beträgt typischerweise etwa 25 % bis etwa 85 % (Gewicht/Volumen). Vorzugsweise ist das Alkalimetallhydroxid Kaliumhydroxid.

[0101] Das 2-(R1-substituierte)-4-Carboxymethyloxazol wird dann mit einem Carbonsäurereduktionsmittel, wie Boran oder Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung des 2-(R1-substituierten)-4-(2-Hydroxyethyl)oxazolzwischenprodukts behandelt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt ist. Die Umsetzung wird typischerweise unter wasserfreien Bedingungen in einem Etherlösemittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan oder Ethylether ausgeführt. Wenn Boran als Reduktionsmittel verwendet wird, bildet es typischerweise einen Komplex mit dem Etherlösemittel, wie einen BH₃-THF Komplex. Eine Lösung mit einer Konzentration von etwa 0,5 M bis etwa 1,5 M Borankomplex im Etherlösemittel wird tropfenweise zu einer Lösung aus 0,1 M bis 1,3 M des 2-(R1-substituierten)-4-Carboxymethyloxazols im Etherlösemittel gegeben. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa 20°C bis etwa 40°C. Typischerweise ist die Umsetzung in etwa 1 Stunde bis etwa 5 Stunden vollständig.

[0102] Das chemische Zwischenprodukt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt wird, wird dann in einen 2-(R1-substituierten-Oxazol-4-yl)ethylsulfonylester, der durch die Strukturformel IA-8 dargestellt wird, durch Behandlung mit einem Sulfonylanhydrid, wie Tosylanhydrid oder Mesylanhydrid oder einem Sulfonylhalogenid, wie Tosylchlorid oder Mesylchlorid in Gegenwart einer Base umgewandelt. Die Umsetzung wird typischerweise in einem aprotischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart einer aprotischen Base, wie Pyridin oder N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) ausgeführt. Die Umsetzung ist in etwa 0,5 Stunden bis etwa 5

Stunden vollständig.

Schema IA



[0103] In Schema IB ist der erste Schritt eine Kondensation von β -Methyl-L-aspartat, das durch die Struktur-

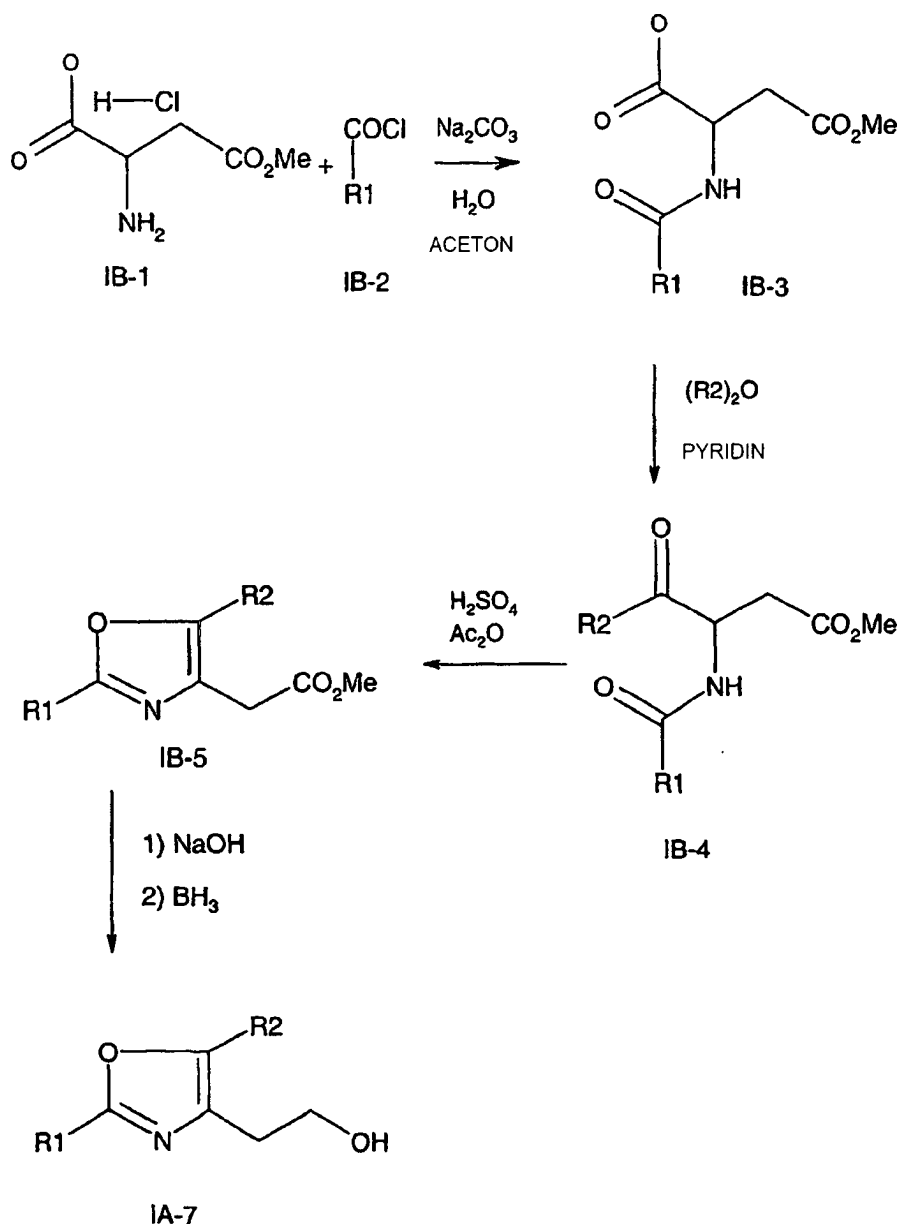
formel IB-1 dargestellt wird, mit einem R1-substituierten Säurechlorid in Gegenwart einer milden Base unter Bildung des Amids, das durch die Strukturformel IB-3 dargestellt ist. Typischerweise wird die Umsetzung in einem Aceton/Wasser Medium in Gegenwart einer Carbonatbase ausgeführt, wie Kalium- oder Natriumcarbonat. Das R1-substituierte Säurechlorid wird dann zu einer Lösung des Methyl-L-aspartats in Aceton/Wasser bei etwa 0°C bis etwa 10°C gegeben und die Reaktion erwärmt sich für etwa 60 Minuten bis 2 Stunden auf Umgebungstemperatur.

[0104] Die Säure wird dann mit einer Base behandelt, wie Pyridin und einem Anhydrid, wie Essigsäure-, n-Propyl- oder Trifluoressigsäureanhydrid unter Bildung des R2-substituierten Ketons, das durch die Strukturformel IB-4 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise bei 90°C ausgeführt und ist in etwa 90 Minuten bis etwa 2 Stunden vollständig.

[0105] Cyclodehydratisierung des R2-substituierten Ketons wird mit einer Protonensäure, wie Schwefelsäure, in Gegenwart von Essigsäureanhydrid unter Bildung des 2-(R1-substituierten)-5-(R2-substituierten)-Oxazols abgeschlossen, das durch die Strukturformel IB-5 dargestellt wird. Alternativ dazu kann das Keton mit einem Phosphoroxahalogenid, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid in einem polaren, aprotischen Lösemittel behandelt werden, wie Dimethylformamid. In beiden Methoden wird die Reaktion auf etwa 90°C erhitzt und ist in etwa 15 Minuten bis 30 Minuten vollständig.

[0106] Das 2-(R¹-substituierte)-5-(R2-substituierte)-Oxazol wird mit einer wässrigen Base, wie wässrigem Natriumhydroxid, in einem Alkohollösemittel bei etwa 25°C bis etwa 45°C für etwa 30 Minuten unter Bildung der entsprechenden Säure behandelt. Die Säure wird mit einem Carbonsäurereduktionsmittel, wie Boran oder Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung des 2-(R1-substituierten)-4-(2-Hydroxyethyl)oxazolzwischenprodukts behandelt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise ausgeführt, wie dies für die Bildung des Zwischenprodukts beschrieben ist, das durch die Strukturformel IA-7 in Schema IA beschrieben ist.

Schema IB



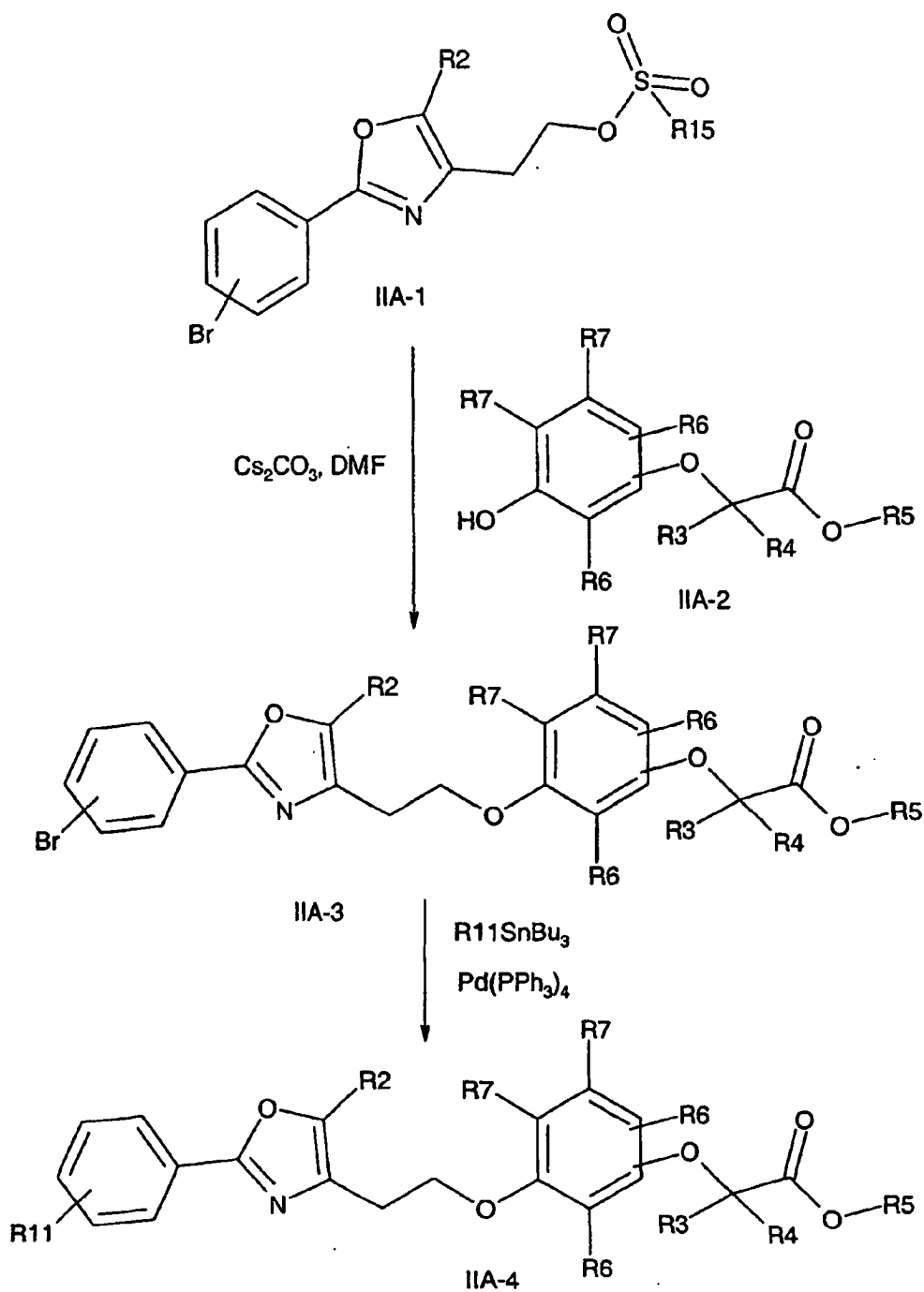
[0107] In einem Verfahren, das in Schema HA gezeigt ist, wird ein 2-(Bromphenyl-5-R2-substituierter Oxazol-4-yl)ethylsulfonylester (Strukturformel IIA-1) mit einem Phenol (Strukturformel IIA-2) in Gegenwart von Cäsiumcarbonat unter Bildung eines 2-(3-{2-[2-(Bromphenyl)-5-substituierten Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureesters (Strukturformel IIA-3) umgesetzt.

[0108] In Strukturformel IIA-3 sind R2, R3 und R4 Ausdrücke, wie sie vorher für die Strukturformeln I bis III definiert sind. Die Umsetzung wird typischerweise in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie Dimethylformamid, bei etwa 40°C bis etwa 70°C ausgeführt und kann für etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden ablaufen. Die Reaktanden IIA-1 und IIA-2 sind in etwa gleichen molaren Mengen oder mit einem Überschuss von etwa 0,1 M bis etwa 0,5 M der Sulfonylesterverbindung vorhanden. Das Cäsiumcarbonat ist mit einem Moläquivalent bis etwa 1,5 Moläquivalenten in Bezug auf den Sulfonylester vorhanden.

[0109] Der 2-(3-{2-[2-(Bromphenyl)-5-substituierte Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureester kann mit einem substituierten oder unsubstituierten Alkenyl- oder Alkynyltributylzinn in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ unter Bildung von 2-(3-{2-[2-(Alkenylphenyl)-5-substituiertem Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureester oder 2-(3-{2-[2-(Alkynylphenyl)-5-substituiertem Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureester behandelt werden. Die Umsetzung wird typischerweise bei einer Rückflusstemperatur in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie THF ausgeführt und ist in etwa 10 Stunden bis etwa 20 Stunden vollständig. Optional kann die gesättigte Funktionalität der R11 Substitution durch Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium-auf-Kohle Katalysators

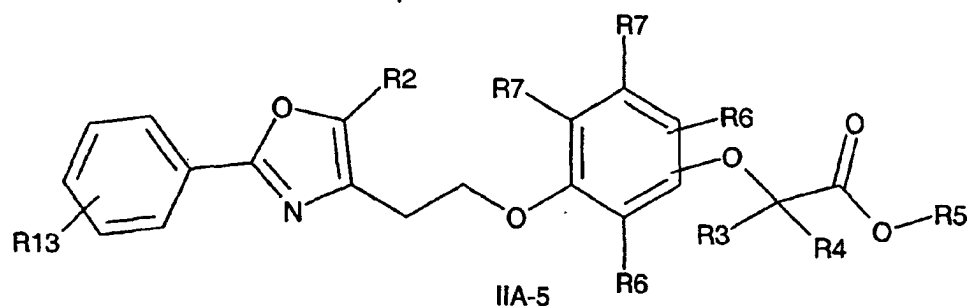
unter Bildung des durch die Strukturformel IIA-5 dargestellten Zwischenprodukts reduziert werden, worin R13 für C₁-C₄ Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl-C₁-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl steht.

Schema IIA



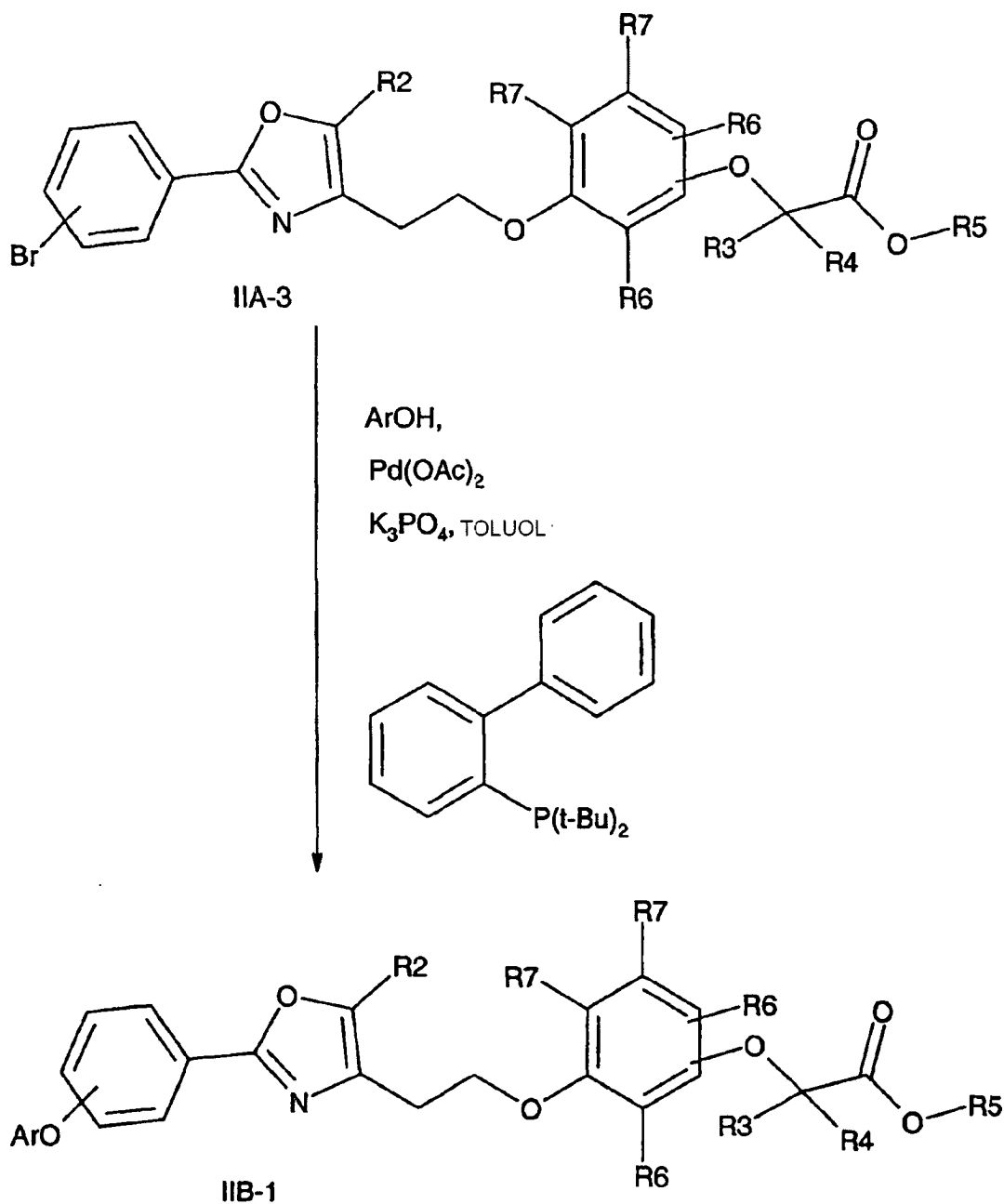
Schema IIA Fortsetzung

IIA-4

H₂, Pd/C

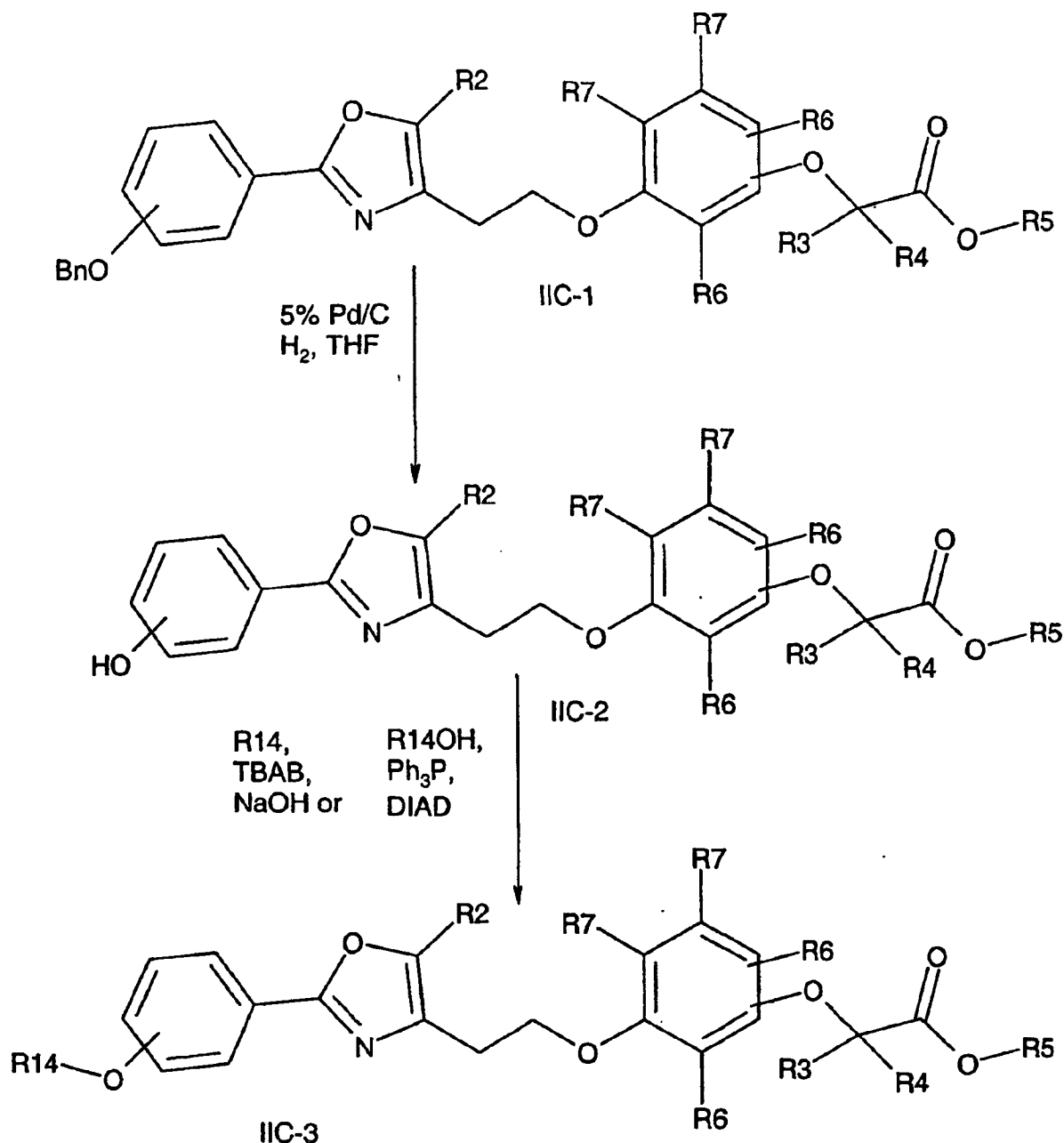
[0110] In einem zweiten Verfahren, das in Schema IIB gezeigt ist, kann der 2-(3-{2-[2-(Bromphenyl)-5-substituierte Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureester mit einem Arylalkohol in Gegenwart von Palladiumacetat, 2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl und Kaliumphosphonat unter Bildung eines 2-(3-{2-[2-(Aryloxyphenyl)-5-substituierten Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureesters behandelt werden. Die Umsetzung wird typischerweise in einem nicht polaren Lösemittel ausgeführt, wie Toluol bei Rückflusstemperatur für etwa 2 Stunden bis etwa 6 Stunden.

Schema IIB



[0111] In einem dritten Verfahren, das in Schema IIC gezeigt ist, wird ein 2-(3-(2-(Benzyloxyphenyl)-5-substituierter Oxazol-4-yl)ethoxy)-2-phenoxyalkansäureester, der wie in Schema IA und Schema IIA beschrieben gebildet wird, unter Bildung des Phenols behandelt, das durch die Strukturformel IIC-2 dargestellt ist. Das Phenol wird dann mit einem Alkyljodid in Gegenwart einer Base, wie wässrigem Natriumhydroxid und einem Phasentransferkatalysator, wie Tetrabutylammoniumbromid, unter Bildung eines Alkoxyphenols behandelt, das durch die Strukturformel IIC-3 dargestellt wird, worin R14 für C₁-C₆ Alkyl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht. Ein alternatives Verfahren verwendet einen Alkohol in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat.

Schema IIC



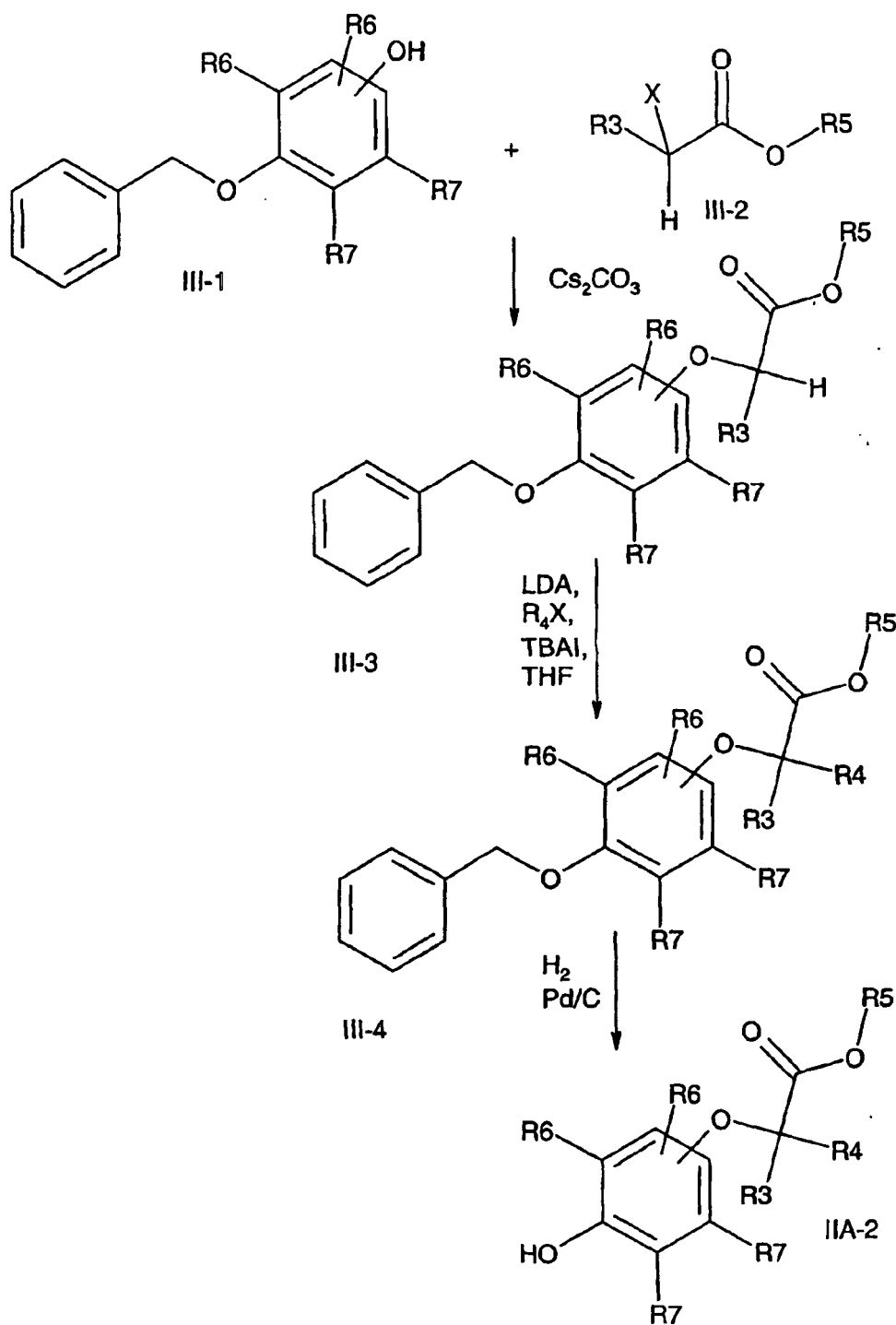
[0112] Die durch die Strukturformel IIA-2 dargestellte Verbindung kann durch das in Schema III dargestellte Verfahren hergestellt werden. In diesem Verfahren wird das Benzyloxyphenol, das durch die Strukturformel III-1 dargestellt wird, mit einem α -Halogenester, der durch die Strukturformel III-2 dargestellt wird, in Gegenwart von Cäsiumcarbonat unter Bildung einer Verbindung umgesetzt, die durch die Strukturformel III-3 dargestellt wird.

[0113] Die Reaktion wird unter wasserfreien Bedingungen in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie Dimethylformamid bei etwa 40°C bis etwa 80°C ausgeführt. Der α -Halogenester und das Cäsiumcarbonat sind mit etwa 1,5 bis etwa 2,5 Moläquivalenten in Bezug auf das Benzyloxyphenol vorhanden. Typischerweise ist die Umsetzung in etwa 10 Stunden bei etwa 24 Stunden vollständig. Die R4 Substitution wird durch Bildung des Enolats mit Lithiumalkylamidbase, wie IDA, bei -78°C, gefolgt von der Zugabe eines unsubstituierten oder substituierten Alkyl- oder Benzylhalogenids und TBAI unter Bildung des Zwischenprodukts, das durch die Strukturformel III-4 dargestellt ist, eingeführt.

[0114] Die durch die Strukturformel III-4 dargestellte Verbindung wird dann zur Entfernung der Benzylschutzgruppe unter Bildung des Phenols behandelt, das durch die Strukturformel IIA-2 dargestellt wird. Verfahren zur Entfernung einer Benzylschutzgruppe aus einem Phenol können in Green et al., Protective Groups in Organic

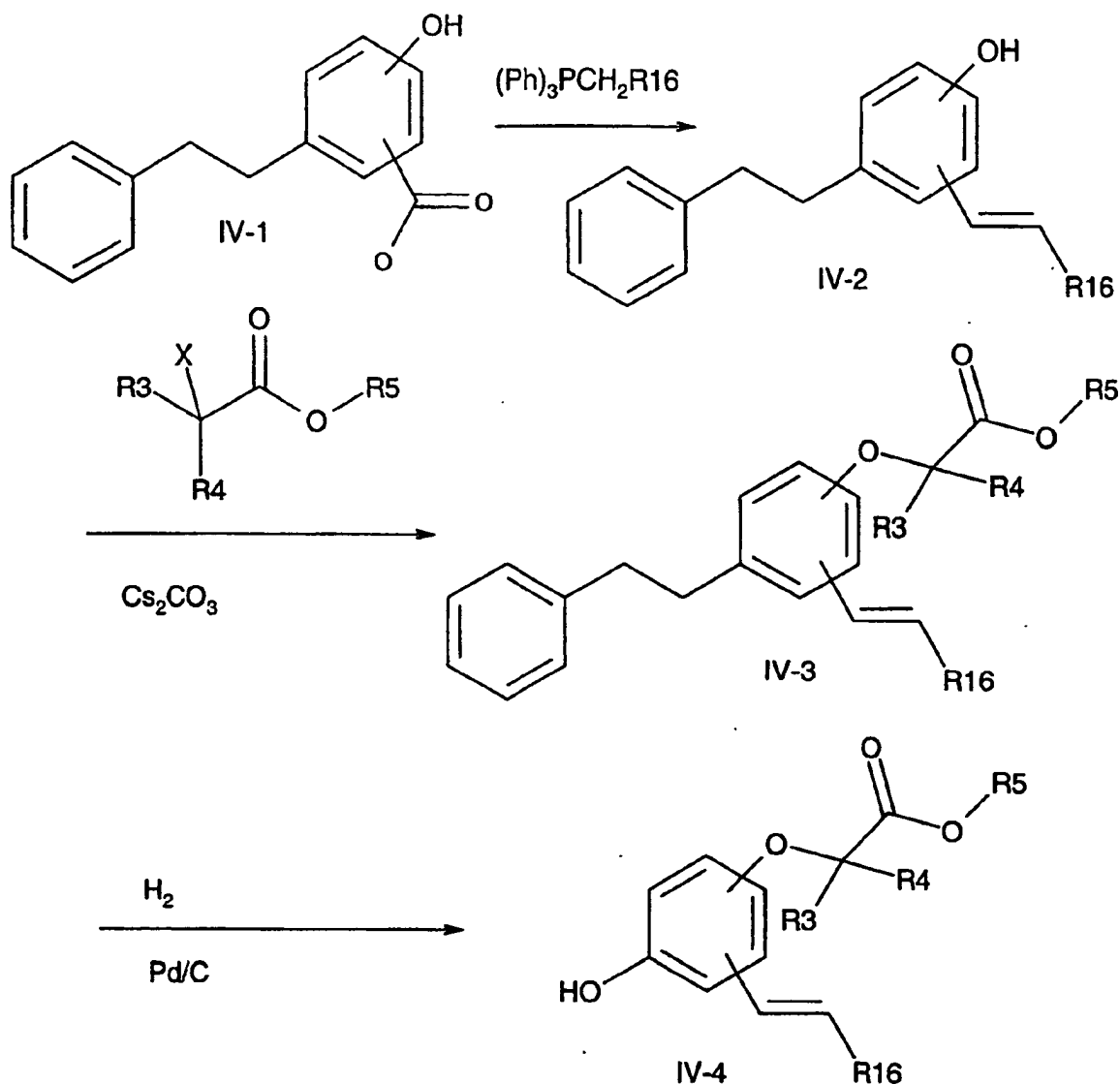
Synthesis, 2. Ausgabe, (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, Seiten 156-158 gefunden werden. Ein bevorzugtes Verfahren zur Entfernung der Benzylschutzgruppe erfolgt durch die Behandlung der durch die Strukturformel III-4 dargestellten Verbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium auf Kohle (Pd-C) Katalysators.

Schema III



Wenn es gewünscht wird, eine Verbindung herzustellen, die durch die Strukturformel IIA-2 dargestellt wird, worin zumindest eine R6 oder R7 Gruppe für etwas anderes als Wasserstoff steht, kann die Verbindung durch das in Schema IV dargestellte Verfahren hergestellt werden. Ein Benzylhydroxybenzaldehyd wird mit einem Wittig Reagenz unter Bildung eines Alkenylbenzylhydroxyphenols behandelt, das durch die Strukturformel XX-VIII dargestellt wird. R16 des Wittigreagenzes steht für ein $\text{C}_1\text{-C}_5$ Alkyl, ein Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkyl, ein Cycloalkyl- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl oder ein Cycloalkyl. Bedingungen zur Ausführung einer Wittigreaktion sind dem Fachmann bekannt. Das Alkenylbenzylhydroxyphenol wird dann wie in Schema III beschrieben unter Bildung der durch die Strukturformel IV-4 dargestellten Verbindung umgesetzt.

Schema IV



[0115] Die Hydrolyse von Alkansäureestern wird typischerweise in einem Alkohollösemittel in Gegenwart eines Überschusses an wässrigem Alkalimetallhydroxid ausgeführt. Die Reaktion wird auf etwa 50°C bis etwa 60°C erhitzt und kann für etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden unter Bildung der Alkansäuren der vorliegenden Erfindung ablaufen.

Beispielhafte Darstellung

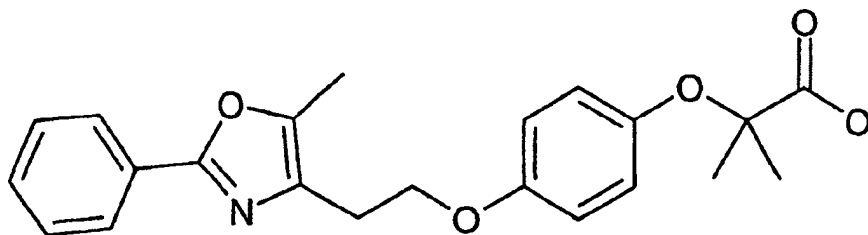
Instrumentelle Analyse

[0116] Die Infrarotspektren werden auf einem Perkin Elmer 781 Spektrometer aufgezeichnet. Die ^1H NMR Spektren werden auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Die Daten werden wie folgt angegeben: Chemische Verschiebung in ppm vom internen Standard Trimethylsilan auf der 6 Skala, Multiplizität (b = breit, s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, qn = Quintett und m = Multiplett), Integration, Kupplungskonstante (Hz) und Zuordnung. Die ^{13}C NMR wird auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm von Tetramethylsilan auf der 6 Skala angegeben, wobei die Lösemittelresonanz als interner Standard verwendet wird (CDCl_3 bei 77,0 ppm und $\text{DMSO}-d_6$ bei 39,5 ppm). Die Zersetzungsanalysen werden durch das Mikroanalyselabor von Eli Lilly & Company ausgeführt. Hochauflösende Massenspektren werden auf VG ZAB 3F oder VG 70 SE Spektrometern erhalten. Die analytische Dünnschichtchromatographie wird auf EM Reagenz 0,25 mm Silicagelplatten 60-F ausgeführt. Die Visualisierung wird mittels UV Licht erreicht.

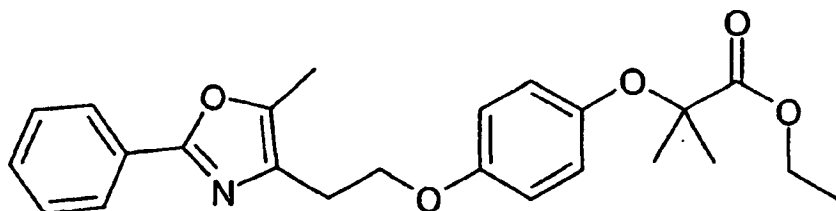
[0117] Essigsäurederivate der folgenden Beispiele, das heißt Verbindungen der Formel nach Anspruch 1, worin R_3 und R_4 nicht für H stehen, sind nicht Teil der Erfindung.

Beispiel 1

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure



Schritt A 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester



[0118] Ein Gemisch aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylester (Siehe Japan Tobacco Inc International Application WO 95 18 125 A) (24 g, 66,9 mmol), 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (Siehe American Home Products US 3 795 691 A) (12,5 g, 55,71 mmol) und Cs_2CO_3 (22,7 g, 69,6 mmol) wird bei 55°C in DMF (45 ml) für 18 h erhitzt. Die Reaktion wird zwischen EtOAc (160 ml) und H_2O (180 ml) aufgeteilt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck zu einem Öl konzentriert, das durch Säulenchromatographie (1500 ml SiO_2 , 10 % EtOAc/Hexan bis 20 EtOAc/Hexan) unter Bildung von 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy}propionsäureethylester (17,8 g, 78 %) als farbloses, viskoses Öl gereinigt wird. $R_f = 0,48$ in 35 % EtOAc/Hexan

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Schritt B 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure

[0119] 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (6,4 g, 15,6 mmol) wird in MeOH (200 ml) gelöst und 2N NaOH (150 ml) wird zugegeben. Die entstehende trübe Lösung wird nach 30 min klar und die Reaktion wird über Nacht kräftig gerührt. Die Lösung wird unter verringertem Druck konzentriert, mit H_2O (100 ml) verdünnt und mit 5 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 200 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck unter Bildung eines weißen Feststoff konzentriert. Die Verbindung wird aus CH_3CN (85 ml) unter Bildung des Produkts (4,50 g, 75 %) als farblose Nadeln nach dem Trocknen bei 50°C unter Vakuum für 6 h umkristallisiert. $R_f = 0,14$ in 35 % EtOAc/Hexan; Smp 129-130°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 6,9-6,79 (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).

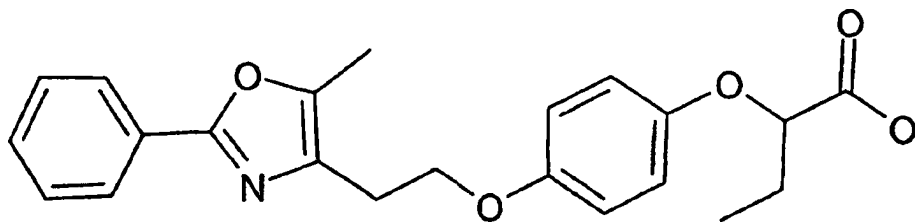
^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 159,7, 154,7, 148,3, 145,3, 132,4, 130,1, 128,7, 127,2, 126,1, 122,1, 114,9, 79,9, 67,0, 26,1, 25,1, 10,2.

IR (CHCl_3) 2991, 1775, 1718, 1554, 1506, 1469, 1237, 1145, 1023 cm^{-1}

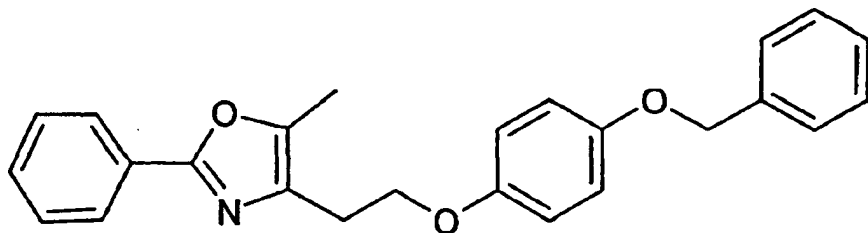
HRMS (TOF) m/e berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + 1$) 382,1654, gefunden 382,1628.

Beispiel 2

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ylethoxy)]phenoxy}buttersäure



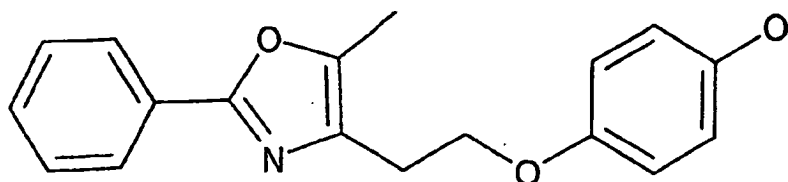
Schritt A: 4-[2-(4-Benzyloxyphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol



[0120] 2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol [Hulin, et al, J. Med. Chem. (1992) 35 (10), 1853-1864] (7,42 g, 36,0 mmol), 4-Benzyloxyphenol (7,3 g, 36,0 mmol) und Triphenylphosphin (9,57 g, 36,0 mmol) werden in wasserfreiem THF (500 ml) gelöst und durch die tropfenweise Zugabe von Diisopropylazodicarboxylat (7,18 ml, 36,0 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei 20°C für 18 h unter einer positiven Druckatmosphäre aus N₂ gerührt. Die Reaktion wird zwischen EtOAc (100 ml) und 0,1 N NaOH (100 ml) aufgeteilt und die organische Phase wird mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und zu einem Rückstand konzentriert, der durch Gradientensäulenchromatographie (Silicasäule, 100 % Hexan bis 20 % EtOAc/Hexan) unter Bildung eines weißen Feststoffs (10,5 g, 76 %) gereinigt wird. R_f = 0,3 (10 % EtOAc/Hexan)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

Schritt B: 4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

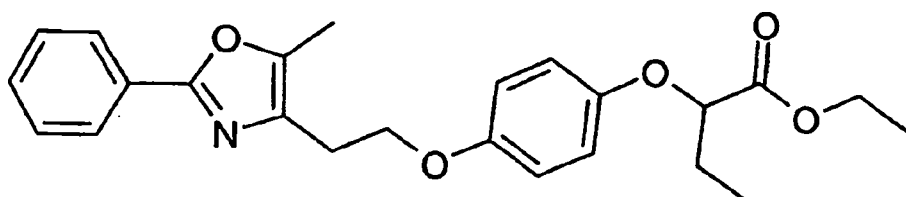


[0121] 4-[2-(4-Benzyloxyphenoxy)ethyl]-2-phenyloxazol (7,0 g, 18,8 mmol) wird in Methanol (150 ml) gelöst und mit Palladium auf Kohle (1,0 g, 10 Molprozent) und Ammoniumformiat (20,0 g, 0,32 mol) behandelt. Die Suspension wird am Rückfluss für 8 h erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Die entstehende Suspension wird durch Celite filtriert, mit Methanol gewaschen und das Filtrat wird unter Bildung eines farblosen Öls (3,72 g, 70 %) konzentriert.

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).

Schritt C: 2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}buttersäureethylester

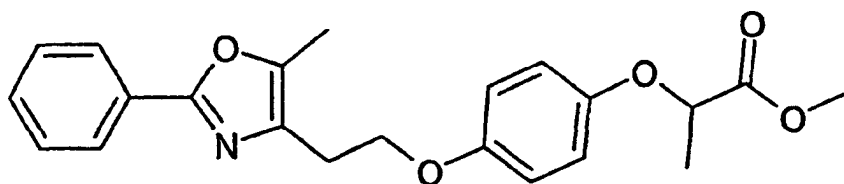


[0122] Eine Lösung aus 4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol in trockenem DMF (3,0 ml) unter Argon wird mit Cs_2CO_3 (483 mg, 1,5 mmol) und dann 2-Brombuttersäureethylester (350 μl , 2,4 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei 55°C für 18 h gerührt, kann sich dann auf Raumtemperatur abkühlen, wird mit H_2O verdünnt, mit NaCl gesättigt und mit Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wird mit NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines gelben Öls (394 mg) konzentriert. Das Produkt wird durch Radialchromatographie mittels einer 1 mm Platte und 0-2 % Ethylacetat in CH_2Cl_2 unter Bildung eines gelben Öls (216 mg, 88 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

[0123] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren unter Verwendung des geeigneten Bromesters hergestellt:

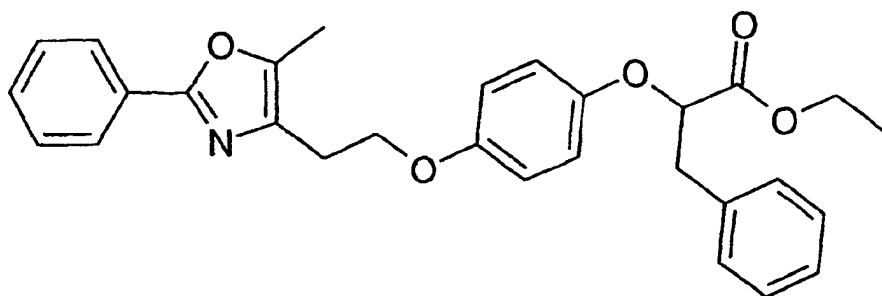
2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäuremethylester:



als farbloses Öl.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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-propionsäureethylester



^1H 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), 7,357,40 (m, 3H), 7,92-7,94 (m, 2H).

Schritt D 2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}buttersäure

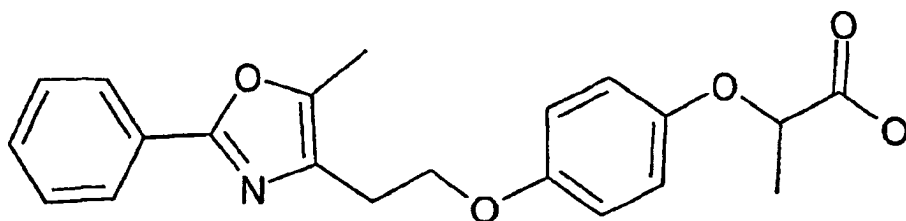
[0124] Unter N_2 wird eine Lösung aus 2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}buttersäureethylester (216 mg, 0,53 mmol) in Ethanol (2,5 ml) und THF (2,5 ml) mit 2,0 N NaOH (2,0 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei 55°C für 1 h gerührt und im Vakuum konzentriert. Die entstehende Aufschlämmung wird in Ethylacetat suspendiert, auf pH 1 mit 1 N HCl angesäuert und aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines weißen Feststoffs (155 mg, 77 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

[0125] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren hergestellt.

Beispiel 2A

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure



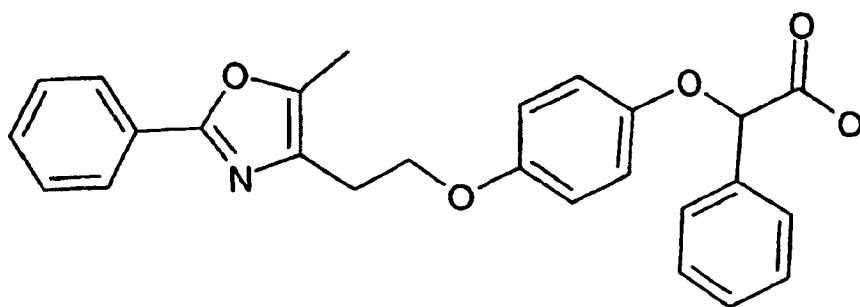
Smp 135°C.

^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 ($M+1$); Analyse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C 73,12, H 5,68, N 3,16. Gefunden: C 73,06, H 5,99, N 3,25.

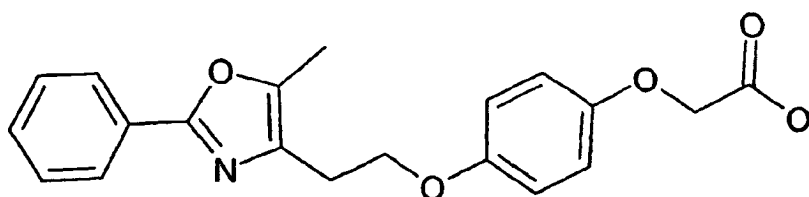
Beispiel 2B

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy}phenyllessigsäure

MS (ES+) m/e 430,1 ($M+1$). (ES-) m/e 428,2 ($M-1$)

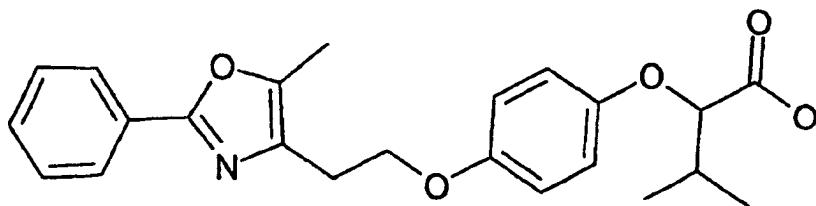
Beispiel 2C

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure

MS (ES+) m/e 354,1 ($M+1$), (ES-) m/e 352,1 ($M-1$)

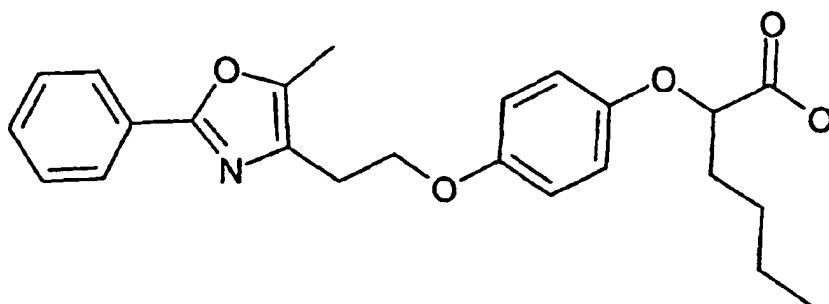
Beispiel 2D

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-3-methylbuttersäure

MS (ES+) m/e 382,1 (M+1), 396,1 (M+NH₄).

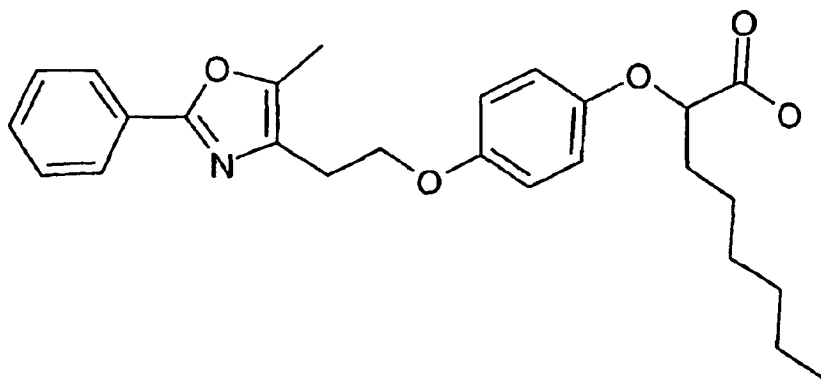
Beispiel 2E

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}hexansäure

MS (ES+) m/e 409,1 (M+1), 424,2 (M+NH₄).

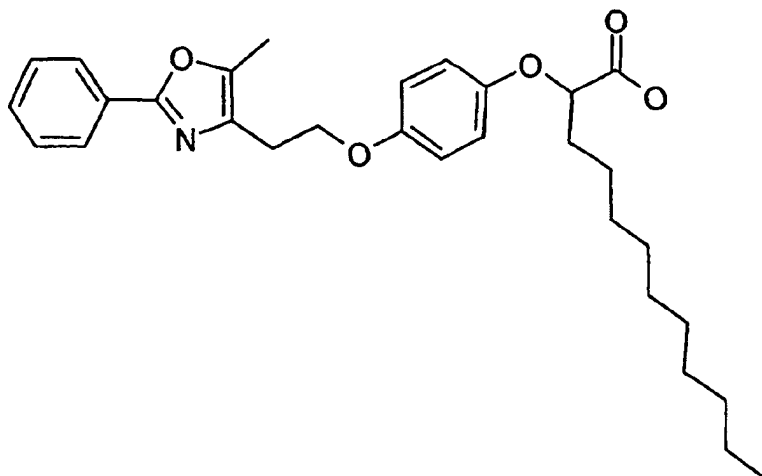
Beispiel 2F

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}octansäure

MS (ES+) m/e 438,1 (M+1), 452,2 (M+NH₄).

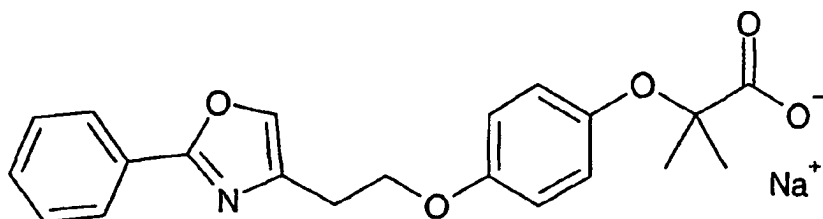
Beispiel 2G

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy}dodecansäure

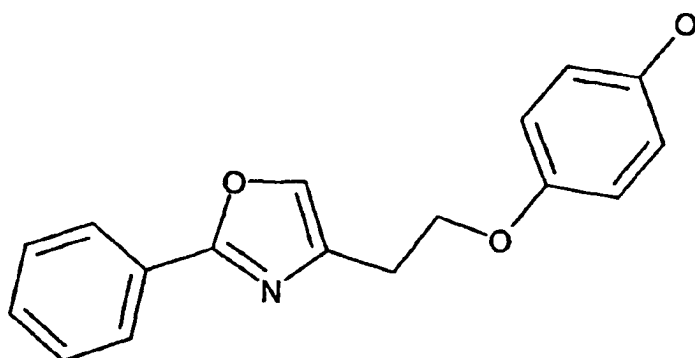
MS (ES+) m/e 494,1 (M+1), 508,3 (M+NH₄).

Beispiel 3

Natrium-2-methyl-2-{4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionat



Schritt A: 4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

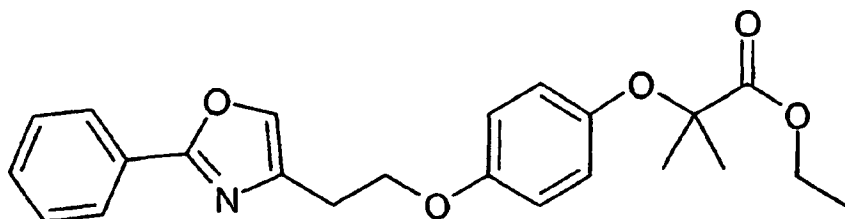


[0126] Die Herstellung erfolgt aus 4-[2-(4-Benzyloxyphenoxy)ethyl]-2-phenyloxazol (Eli Lilly & Company, WO 96 13 264 A) mittels des in Beispiel 2, Schritt A, beschriebenen Verfahrens.

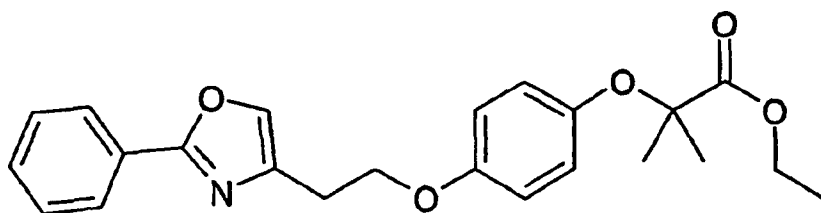
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90-8,02 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 6,78 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,94 (t, 2H).

MS (EI): 190 (M+H), 188 (M-H).

Schritt B: 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester



[0127] 4-[2-(2-Phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol (3,7 g, 13,0 mmol) und Cäsiumcarbonat (4,71 g, 14,5 mmol) werden in wasserfreiem DMF (100 ml) suspendiert und mit der tropfenweisen Zugabe aus Ethyl-2-bromisobutyryrat (2,54 g, 13,0 mmol, 1,93 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird bei Umgebungstemperatur für 24 h gerührt und dann zwischen Ether (200 ml) und 1,0 N HCl (200 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Wasser (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem braunen Öl konzentriert, das durch Gradientensäulenchromatographie (200 ml SiO_2 , 100 % Hexan bis 20 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (2,54 g, 50 %) als farbloses viskoses Öl gereinigt wird.



$R_f = 0,5$ in 20 % EtOAc/Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 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).

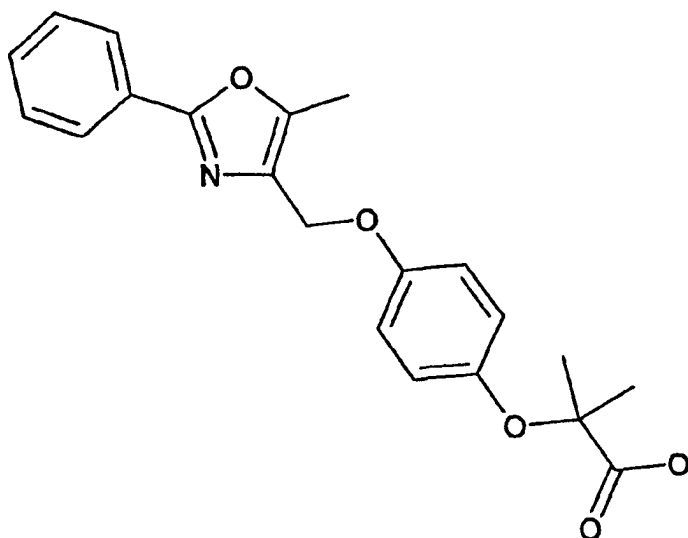
Schritt C: Natrium-2-methyl-2-{4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionat

[0128] 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (2,5 g, 63,2 mmol) wird in MeOH (200 ml) gelöst und 2 N NaOH (100 ml) wird zugegeben. Die entstehende trübe Lösung wird nach 30 min klar und die Reaktion wird für 6 h kräftig gerührt. Die Lösemittel werden entfernt und die restlichen Feststoffe werden mit Wasser behandelt. Die suspendierten Feststoffe werden dann gesammelt und mit Pentan unter Bildung eines weißen Feststoffs (2,38 g, 97 %) behandelt. Smp 199-200°C.

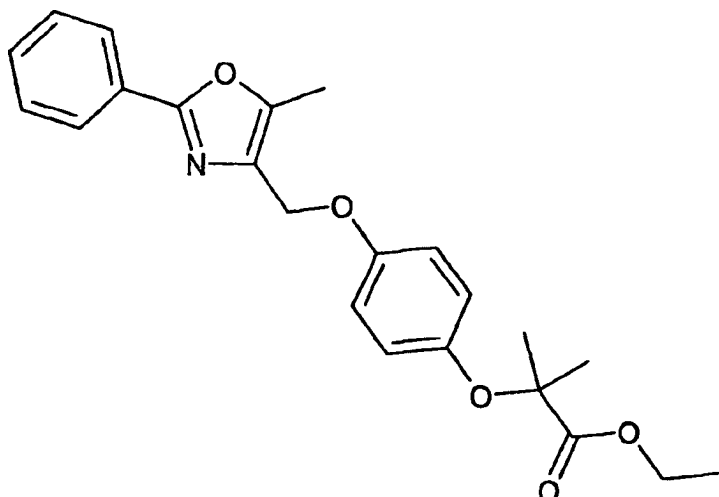
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90-7,93 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,26 (s, 3H); MS (EI): 390 (M+H), 366 (M-Na).

Beispiel 4

2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionsäure



Schritt A: 2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionsäureethylester



[0129] Die Herstellung erfolgt aus (5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methanol [Overman et al, J. Org. Chem. (1979), 44 (13), 2323-2325] und Ethyl-2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoat (American Home Products, US 3 795 691 A) mittels eines analogen Verfahrens wie für Beispiel 2, Schritt A, beschrieben.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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).

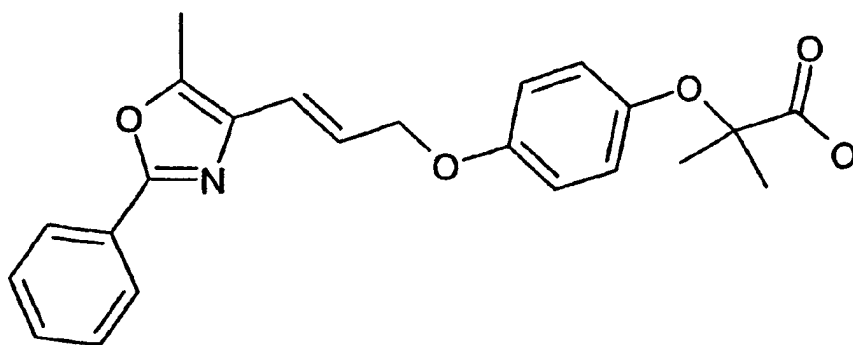
Schritt B: 2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)phenoxy]propionsäure

[0130] Die Hydrolyse aus 2-Methyl-2-[4-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)-phenoxy]propionsäureethylester wird wie in Beispiel 2, Schritt D, beschrieben, ausgeführt. Smp 136-138°C.

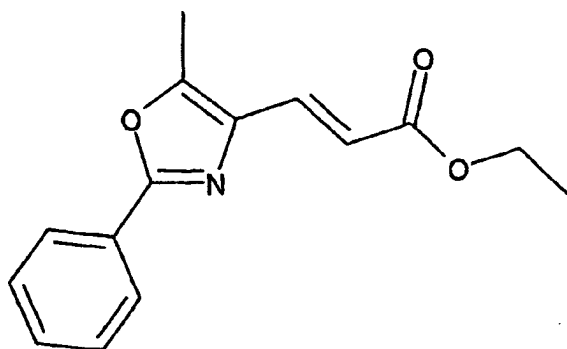
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88-7,91 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). MS (EI): 368 ($M+1$), 366 ($M-1$).

Beispiel 5

2-Methyl-2-[4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy]propionsäure



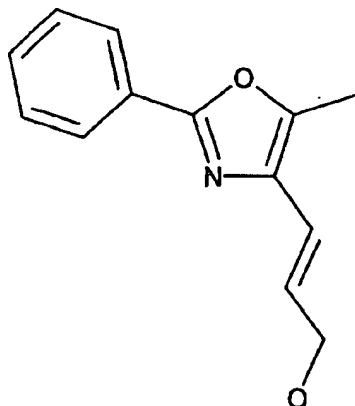
Schritt A: 3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)acrylsäureethylester



[0131] 5-Methyl-2-phenyloxazol-4-carbaldehyd [Hulin et al., J. Med. Chem. (1992) 35 (10), 1853-1864] (5,62 g, 30 mmol), Triethylphosphonoacetat (6,55 ml, 33 mmol), und LiOH (1,38 g, 33 mmol) werden in wasserfreiem THF (150 ml) gelöst und für 18 h bei Umgebungstemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Ether (100 ml) verdünnt und mit gesättigter NH_4Cl Lösung (100 ml) und dann Wasser (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ether (100 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden wieder mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die Etherphase wird über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Die entstehenden restlichen Feststoffe werden durch Säulenchromatographie (250 ml Silica, 100 % Hexan bis 10 % EtOAc/Hexan) unter Bildung eines weißen kristallinen Feststoffs (3,46 g, 45 %) gereinigt. $R_f = 0,55$ (50 % Hexan/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 ($M+1$).

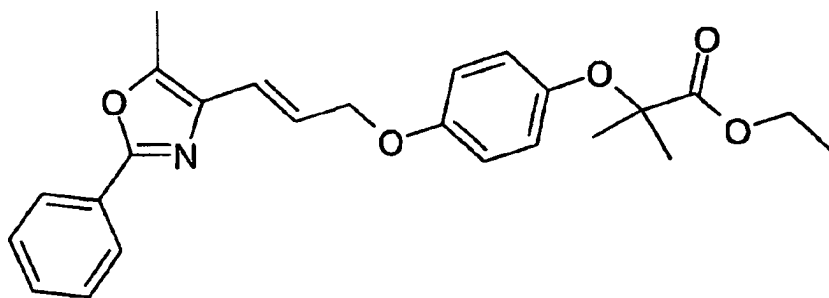
Schritt B: 3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol



[0132] Lithiumaluminiumhydrid (480 mg, 12,6 mmol) wird in wasserfreiem THF (15 ml) aufgeschlämmt und mit der tropfenweisen Zugabe einer Lösung aus 3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)acrylsäureethylester (2,60 g, 10,1 mmol) bei 0°C behandelt. Das Reaktionsgemisch wird für 1,5 h bei dieser Temperatur gerührt und dann mit der tropfenweisen Zugabe aus Isopropanol (1,0 ml) gefolgt von Wasser (10 ml) behandelt. Die biphasische Suspension wird mit 0,1 N HCl (10 ml) angesäuert, mit Ether (20 ml) verdünnt und aufgeteilt. Die wässrige Phase wird einmal mit Ether (15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung eines farblosen Öls (1,13 g, 52 %) konzentriert. $R_f = 0,18$ (50 % Hexan/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 ($M+1$).

Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy}propionsäureethylester



[0133] Die Synthese erfolgt aus 3-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol und Ethyl-2-(4-hydroxyphenoxy)-2-methylpropanoat (American Home Products, US 3 795 691 A) mittels eines analogen Verfahrens zu dem für Beispiel 2, Schritt A, beschriebenen.

^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 ($M+1$).

Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]phenoxy}propionsäure

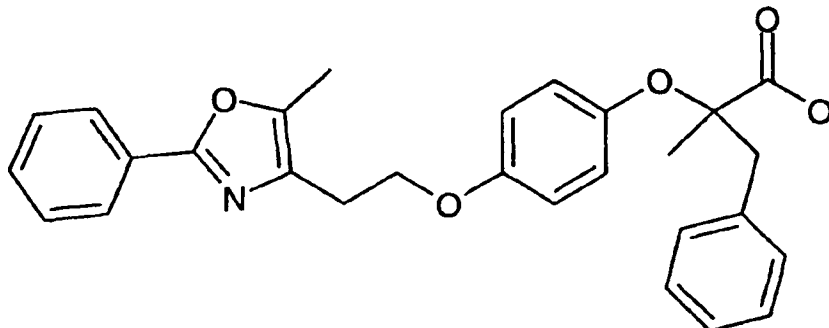
[0134] Die Hydrolyse aus 2-Methyl-2-{4-[3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-allyloxy]-phenoxy}propionsäuree-

thylester wird auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise ausgeführt.

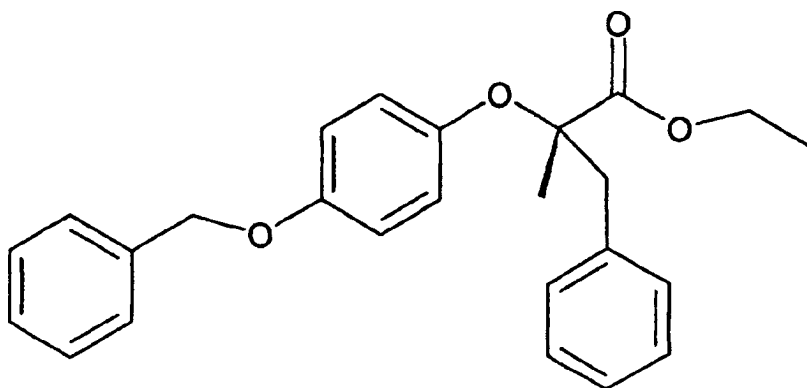
Schritt D: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87-7,93 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (dt, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (s, 6H). MS (EI): 394 (M+1), 392 (M-1).

Beispiel 6

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-3-phenylpropionsäure



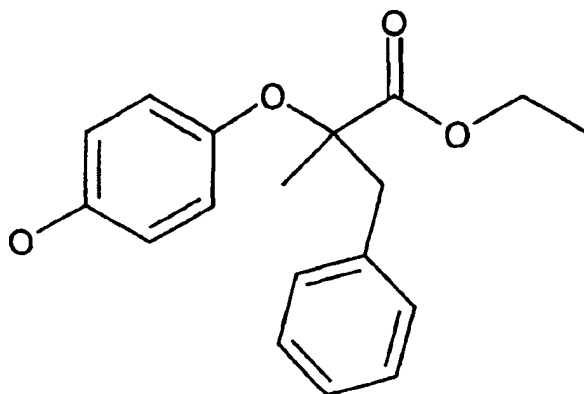
Schritt A: 2-2-(4-Benzyloxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionsäureethylester



[0135] 2-(4-Benzyloxyphenoxy)propionsäureethylester [American Cyanamid, US 4 209 651 A] (2,0 g, 6,66 mmol), der in wasserfreiem THF (16 ml) gelöst ist, wird auf -78°C unter einer Atmosphäre aus Stickstoff gekühlt und durch die tropfenweise Zugabe aus Lithiumdiisopropylamid (4,16 ml an 2,0 M in THF) behandelt. Nach 15 min wird Benzylbromid (1,03 ml, 8,66 mmol) tropfenweise schnell zugegeben, gefolgt von der sofortigen Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (246 mg, 0,7 mmol). Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch kann für 14 h rühren, während es schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt wird. Das rohe Reaktionsgemisch wird zwischen EtOAc (15 ml) und gesättigtem wässrigem NH_4Cl (15 ml) aufgeteilt und die wässrige Phase wird einmal mit Ether (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zu einem öligen Rückstand konzentriert. Dieses Material wird durch Gradientensäulenchromatographie (100 g SiO_2 , 100 % Hexan bis 20 % EtOAc/Hexan) unter Bildung eines farblosen Öls (2,22 g, 85 %) gereinigt. R_f = 0,45 (20 % EtOAc/Hexan).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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).

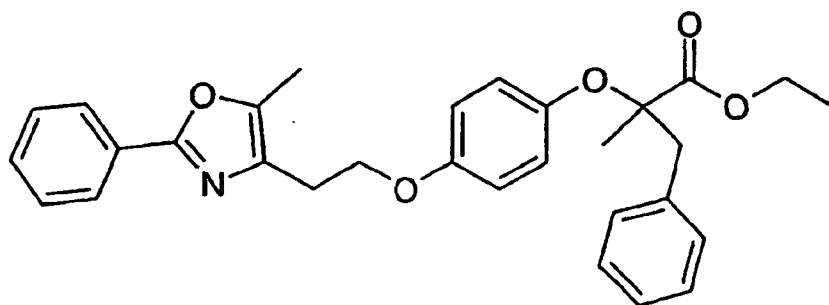
Schritt B: 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionsäureethylester



[0136] Die Debenzylierung aus 2-(4-Benzoyloxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionsäureethylester wird auf die in Beispiel 2, Schritt B, beschriebene Weise erreicht.

^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).

Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-3-phenylpropionsäureethylester



[0137] Die Mitsunobukupplung aus 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methyl-3-phenylpropionsäureethylester und 2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol [Hulin, et al., J. Med. Chem., (1992) 35 (10), 1853-1864] auf eine in Beispiel 2, Schritt A, beschriebene Weise ausgeführt.

^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).

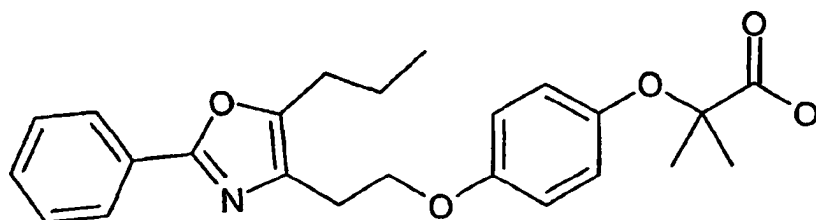
Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-3-phenylpropionsäure

[0138] Die Hydrolyse aus 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-3-phenylpropionsäureethylester wird auf die in Beispiel 2, Schritt D, beschriebene Weise ausgeführt.

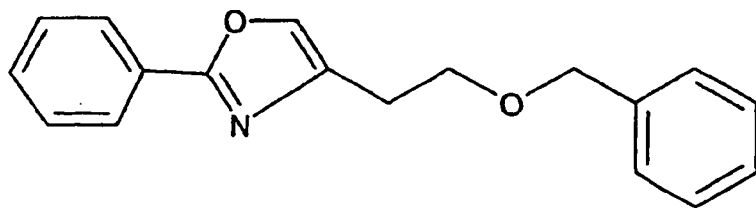
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,0 (b, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,22-7,32 (m, 5H), 6,83 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). MS (EI): 458 (M+1).

Beispiel 7

2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure



Schritt A: 4-(2-Benzyloxyethyl)-2-phenyloxazol

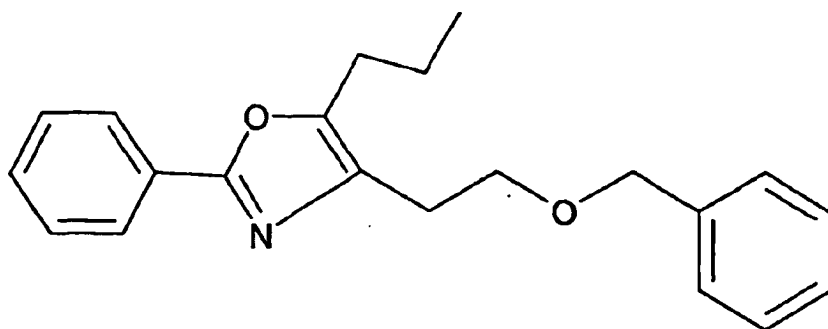


[0139] Zu einer Lösung aus 2-(2-Phenyloxazol-4-yl)ethanol (Eli Lilly and Co, WO 9 613 264) (500 mg, 2,64 mmol) in THF (8 ml) wird NaH (215 mg, 5,28 mmol), gefolgt von Tetrabutylammoniumiodid (96 mg, 0,26 mmol) gegeben. Nach 10 min wird Benzylbromid (677 mg, 3,96 mmol, 0,47 ml) mittels einer Spritze zugegeben. Nach 3 h wird die Reaktion zwischen H₂O (20 ml) und Diethylether (20 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen und dann werden die vereinigten wässrigen Phasen mit Ether (50 ml) rückextrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Produkt wird durch Blitzchromatographie (80 ml SiO₂, 25 % EtOAc/Hexan) gereinigt und als ein farbloses Öl (690 mg, 93 %) erhalten. R_f = 0,46 in 25 % EtOAc/Hexan.

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), 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.

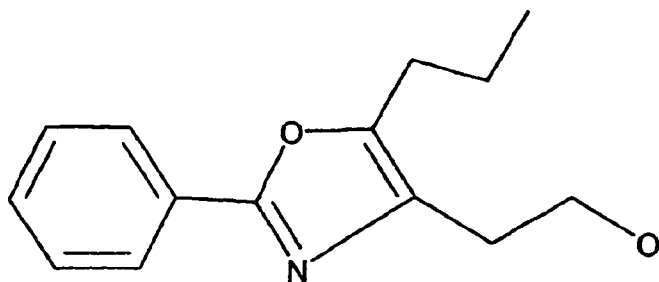
Schritt B: 4-(2-Benzyloxyethyl)-2-phenyl-5-propyloxazol



[0140] 4-(2-Benzyloxyethyl)-2-phenyloxazol (670 mg, 239 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und auf – 78°C gekühlt, ehe n-Butyllithium (1,15 ml, einer 2,5 M Lösung in Hexan) zugegeben wird. Die entstehende orange Lösung wird auf –65°C erwärmt, für 45 min gerührt und dann wird Propyliodid (1,22 g, 7,17 mmol, 0,70 ml) mittels einer Spritze zugegeben. Die Lösung wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 90 min gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und das Produkt wird durch Blitzchromatographie (100 ml SiO₂, Hexan bis 20 % EtOAc/Hexan) gereinigt und als farbloses Öl (340 mg, 44 %) erhalten. R_f = 0,49 in 20 % EtOAc/Hexan.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

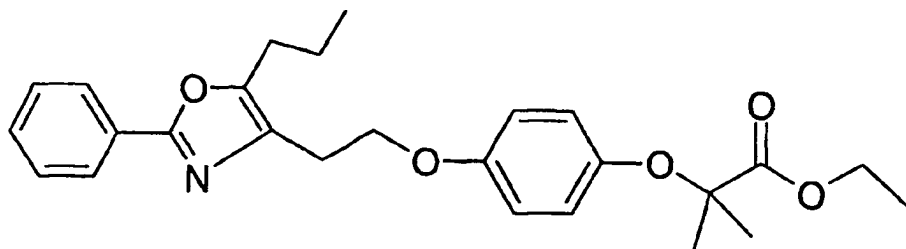
Schritt C: 2-(2-Phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethanol



[0141] 4-(2-Benzyloxyethyl)-2-phenyl-5-propyloxazol (340 mg, 1,05 mmol) wird in THF (5 ml) gelöst und mit Pearlman's Katalysator (170 mg) behandelt. Die Lösung wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) für 90 min kräftig gerührt und dann wird das Gemisch durch Celite filtriert. Die Celite wird mit CH₂Cl₂ gewaschen und die Lösung wird getrocknet (MgSO₄), filtriert und zu einem klaren, farblosen Öl konzentriert. R_f = 0,25 in 60 % EtOAc/Hexan.

^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, = 7,0 Hz, 2 H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester



[0142] 2-(2-Phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethanol (225 mg, 0,97 mmol) und Triethylamin (167 mg, 1,65 mmol, 0,23 ml) werden in CH_2Cl_2 (3,5 ml) bei 0°C gelöst und mit Methansulfonylchlorid (167 mg, 1,46 mmol, 0,11 ml) behandelt. Nach 1 h wird NH_4Cl (25 ml einer 10 % wässrigen Lösung) zugegeben und dann wird die organische Phase getrocknet (MgSO_4), filtriert und zu einem Öl konzentriert. Das Zwischenproduktmesylat wird mit Cs_2CO_3 (383 mg, 1,18 mmol) und 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (American Home Products US 3 795 691 A) (190 mg, 0,84 mmol) in DMF (4 ml) vereinigt und auf 55°C erhitzt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch zwischen H_2O (25 ml) und EtOAc (25 ml) aufgeteilt und dann wird die organische Phase mit H_2O (2 \times) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und konzentriert. Das Produkt wird durch Blitzchromatographie (70 ml SiO_2 , Hexan bis 20 % EtOAc/Hexan) gereinigt und als farbloses Öl (170 mg, 46 %) erhalten. $R_f = 0,49$ in 20 % EtOAc/Hexan.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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).

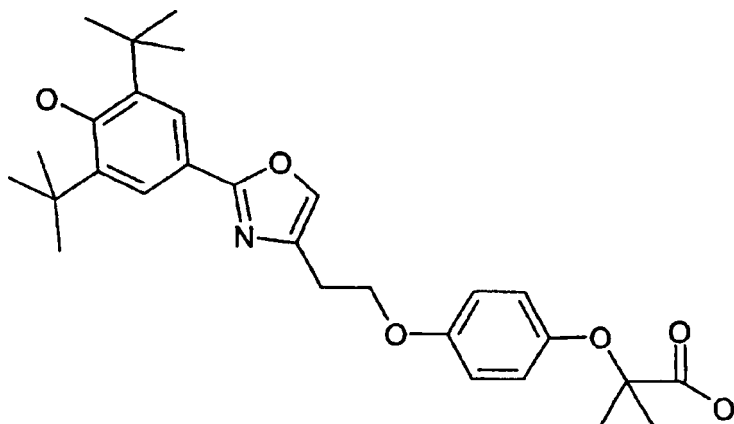
Schritt E: 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy}propionsäure

[0143] 2-Methyl-2-{4-[2-(2-phenyl-5-propyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (170 mg, 0,39 mmol) wird wie in Beispiel 1 beschrieben, unter Bildung des Produkts als blaßgelbes Öl hydrolysiert.

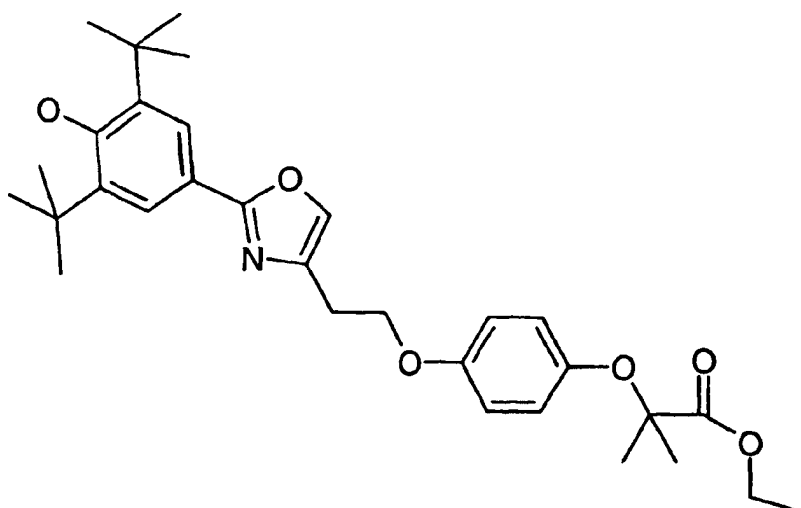
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,85 (br s, 1H), 8,04-8,00 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 3H), 6,91-6,72 (m, 4H), 4,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H) 1,73 (Sextet, = 7,0 Hz, 2 H), 1,53 (s, 6H), 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

Beispiel 8

2-(4-{2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



[0144] Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethylester (Eli Lilly und Co, europäische Patentanmeldung 98-308063) (490 mg, 1,04 mmol) wird an 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (American Home Products US 3 795 691 A) (203 mg, 0,90 mmol) gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens unter Bildung des Produkts (330 mg, 70 %) als klares, farbloses Öl, gekuppelt. $R_f = 0,55$ in 35 % EtOAc/Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 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 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,48 (s, 18H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

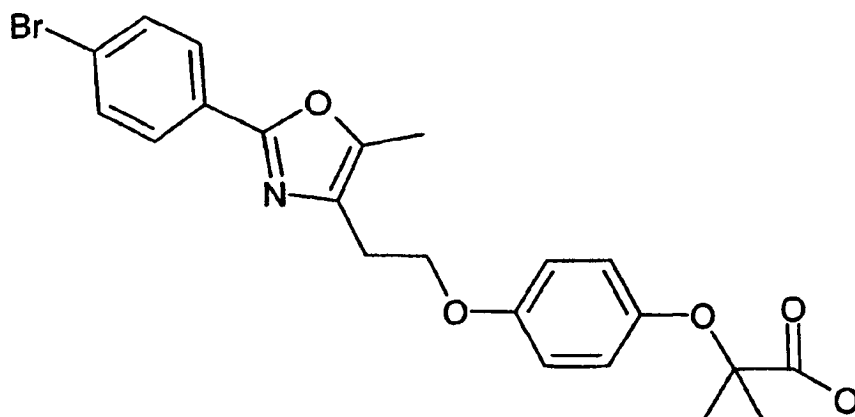
Schritt B: 2-(4-{2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

[0145] 2-(4-{2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (320 mg, 0,61 mmol) wird gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Bildung des Produkts (191 mg, 63 %) als weißer Feststoff hydrolysiert. $R_f = 0,07$ in 40 % EtOAc/Hexan.

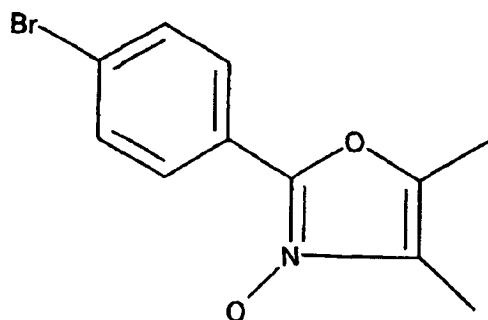
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 4H), 5,51 (s, OH), 4,19 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,48 (s, 18H).

Beispiel 9

2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A: 2-(4-Bromphenyl)-4,5-dimethyloxazol-3-oxid



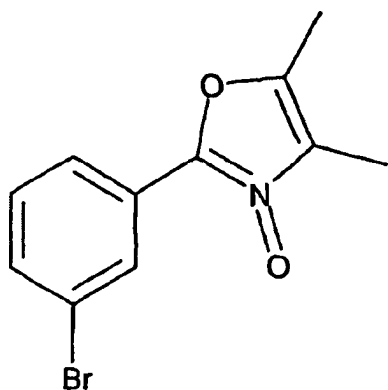
[0146] Eine Lösung aus 2,3-Butandionmonooxim (50 g, 0,49 mol) und 4-Brombenzaldehyd (101 g, 0,54 mol) in Essigsäure (500 ml) wird auf 0°C gekühlt und dann wird gasförmiges HCl durch die Lösung für 35 min geblasen während die Reaktion in einem Eisbad gerührt wird. Diethylether (500 ml) wird dann zu der Reaktion gegeben, um das Produkt zu fällen und die entstehende Aufschlämmung wird für 45 min bei 0°C gerührt, ehe sie filtriert wird. Die Feststoffe werden mit Et₂O (50 ml) gewaschen, in Wasser (1 l) aufgenommen und konz. NH₄OH (60 ml) wird zu der Aufschlämmung gegeben. Dieses Gemisch wird mit CHCl₃ extrahiert, die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 97,4 g (74 %) an 2-(4-Bromphenyl)-4,5-dimethyloxazol-3-oxid als weißer Feststoff entfernt. Die Verbindung sollte direkt innerhalb von 24-48 h verwendet werden.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, = 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. UV (EtOH) λ_{max} 307 nm (ε 24371). HRMS (TOF) m/z berechnet für C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO₂: 267,997, gefunden 267,9951.

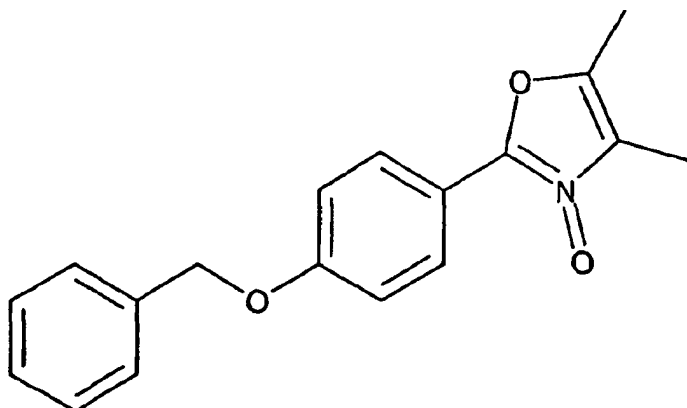
[0147] Mittels jeweils 3-Brombenzaldehyd, 2-Thiophencarboxaldehyd und 4-Benzyloxybenzaldehyd werden die folgenden Verbindungen durch dasselbe Verfahren hergestellt:

2-(3-Brom phenyl)-4,5-dimethyloxazol-3-oxid:



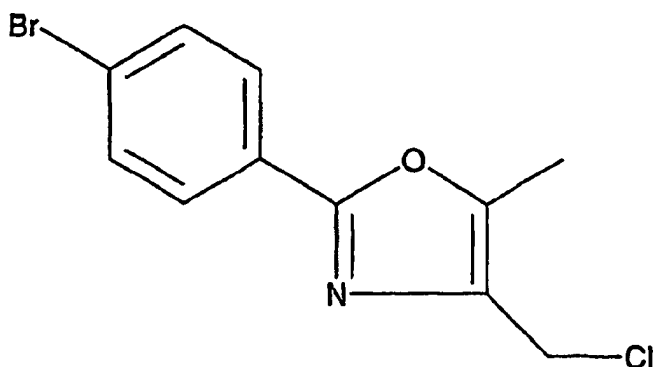
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 6 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

2-(4-Benzyloxy-phenyl)-4,5-dimethyl-oxazol-N-oxid:

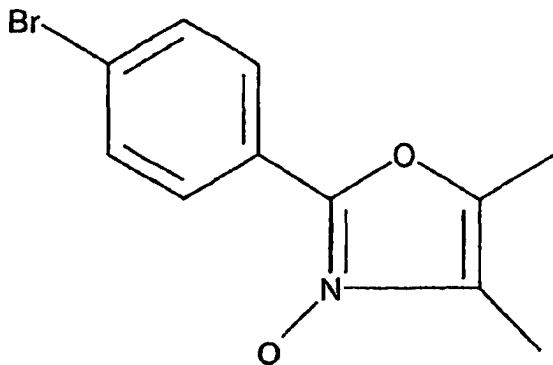


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,40-8,38 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Schritt B: 2-(4-Bromphenyl)-4-(chlormethyl)-5-methyloxazol



[0148] Eine Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-4,5-dimethyloxazol-3-oxid



(96,6 g, 0,36 mol) in CHCl_3 (0,90 l) wird tropfenweise mit Phosphorsäureoxychlorid (61,1 g, 0,40 mol) behandelt, wobei die Reaktion exotherm wird und dann wird sie am Rückfluss für 30 min gerührt. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (2×1 l) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Waschschrte werden mit CH_2Cl_2 (2×400 ml) rückextrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung des rohen Produkts konzentriert, das aus heißem Hexan (300 ml) umkristallisiert wird, wobei der heiße Überstand aus dem dunklen öligen Material abdekantiert wird. Das zurückbleibende dunkle Öl wird in zusätzlichem heißem Hexan (200 ml) gerührt und die vereinigten Überstände werden auf 0°C gekühlt um das Produkt zu kristallisieren, das durch Filtration unter Bildung von 74,2 g (72 %) an 2-(4-Bromphenyl)-4-(chlormethyl)-5-methyloxazol als Limonen-grünes Pulver isoliert wird. $R_f = 0,39$ in 20 % Ethylacetat/Hexan.

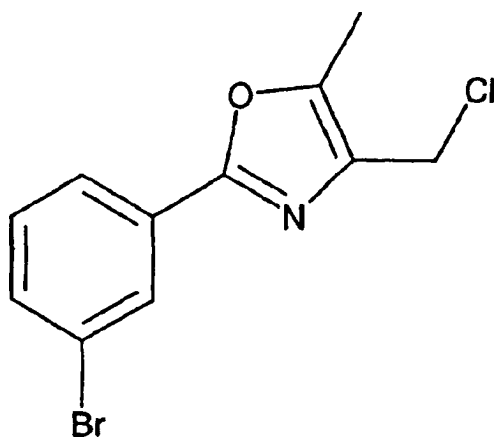
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88-7,86 (m, 2 H), 7,59-7,56 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 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) λ_{max} 281 nm (ϵ 21349). HRMS (FAB) m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClNO}$: 285,9634, gefunden 285,9641. Analyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClBrNO}$: C 46,11, H 3,17, N 4,89,

Cl 12,37, Br 27,88. Gefunden: C 46,28, H 3,07, N 4,81, Cl 12,36, Br 27,88.

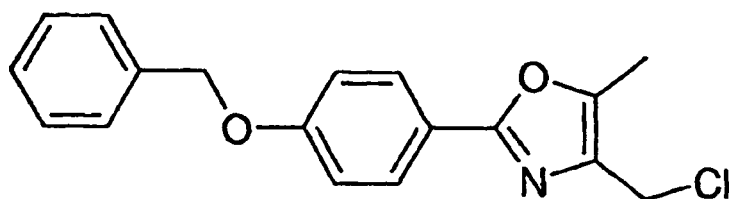
[0149] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

2-(3-Bromphenyl)-4-(chlormethyl)-5-methyloxazol:



^1H NMR (300 MHz, d_6 -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).

2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-4-chlormethyl-5-methyl-oxazol

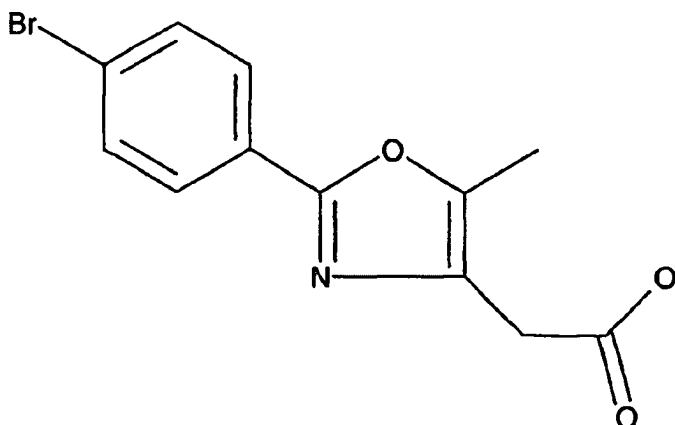


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92-7,90 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,00-6,98 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

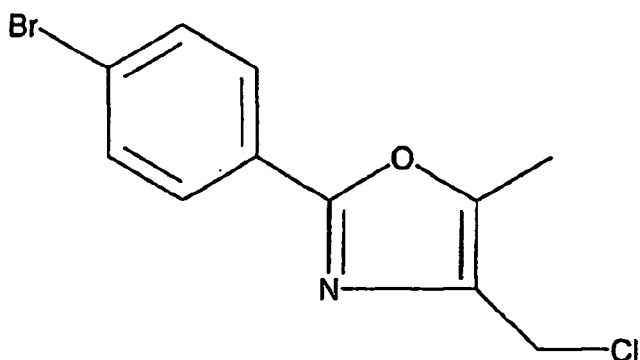
^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 160,6, 145,9, 136,5, 132,5, 128,9, 128,5, 128,1, 127,9, 127,5, 120,1, 115,1, 70,1, 37,2, 11,2. IR (CHCl_3) 1637, 1611, 1499, 1454, 1246, 1168, 1010, 1004, 836, 750, 696 cm^{-1} . UV (EtOH) λ_{max} 2825 nm (ϵ 32622);

HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Cl}$ 314,0948, gefunden 314,0939; Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$: C 68,90, H 5,14, N 4,46, Cl 11,30. Gefunden: C 68,70, H 5,00, N 3,97, Cl 11,32.

Schritt C: 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolessigsäure



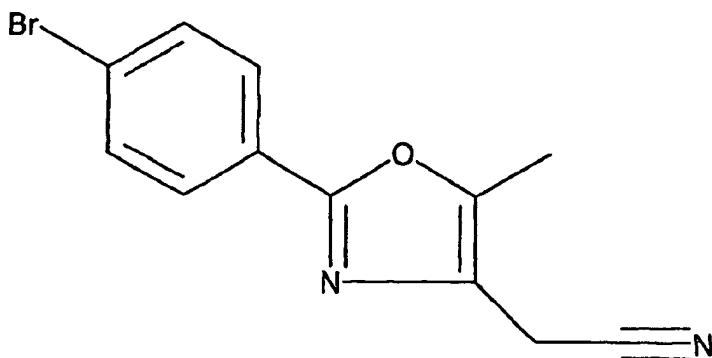
[0150] Zu einer Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-4-(chlormethyl)-5-methyloxazol



(64,8 g, 0,23 mol) in DMF (400 ml) werden pulverisiertes Kaliumcyanid (22,1 g, 0,34 mol) und Kaliumiodid (28,6 g, 0,17 mol) gegeben und das entstehende Gemisch wird für 3,5 h auf 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt. Kaliumcarbonat (5 g) wird in Wasser (800 ml) gelöst und tropfenweise zu der Reaktion gegeben, um das Produkt (es wird für 15 min nach der Zugabe kräftig gerührt) auszufällen, das durch Filtration isoliert und mit Wasser (2 × 400 ml) gewaschen wird. Das rohe 2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl)acetonitril wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7,85 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

[0151] Das rohe [2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]acetonitril (etwa 0,22 mol)

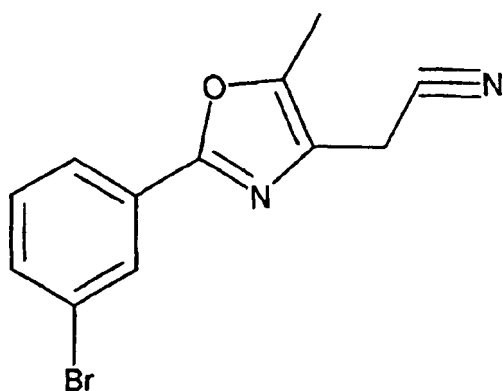


wird mit 2-Methoxyethanol (630 ml) vereinigt und 85 % festes KOH (74,6 g, 1,33 mol) in Wasser (360 ml) wird zu der Reaktion gegeben. Das Gemisch wird für 3 h am Rückfluss erhitzt, gekühlt, mit 2 M HCl (500 ml) gestoppt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, wobei Toluol zur azeotropen Entfernung des restlichen 2-Methoxyethanols verwendet wird. Das rohe Produkt (57,3 g) wird aus Toluol (450 ml) unter Bildung von 39,8 g (60 %) an 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolessigsäure als nicht ganz weißes Pulver umkristallisiert. $R_f = 0,23$ in 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9,00 (br s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 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} .

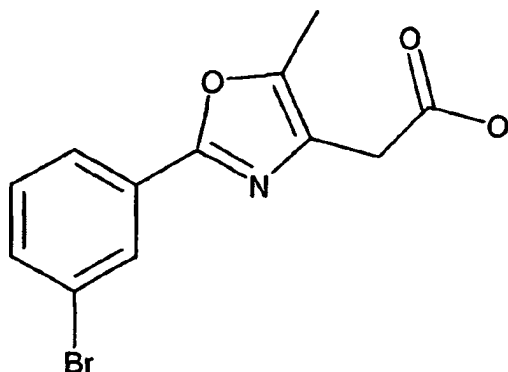
[0152] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren hergestellt.

[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]-acetonitril



^1H NMR (300 MHz, d_6 -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-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolessigsäure



^1H NMR (300 MHz, d_6 -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).

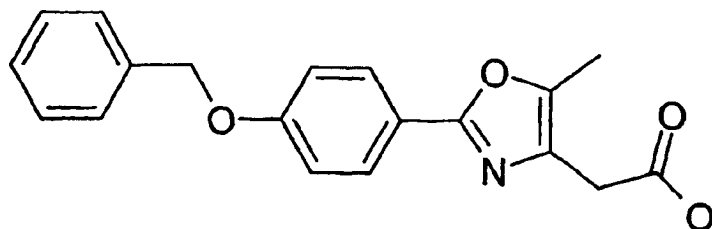
(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-acetonitril

Smp 82-84°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,60 (s, 2H) 2,40 (s, 3H).

(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-4-oxazolessigsäure

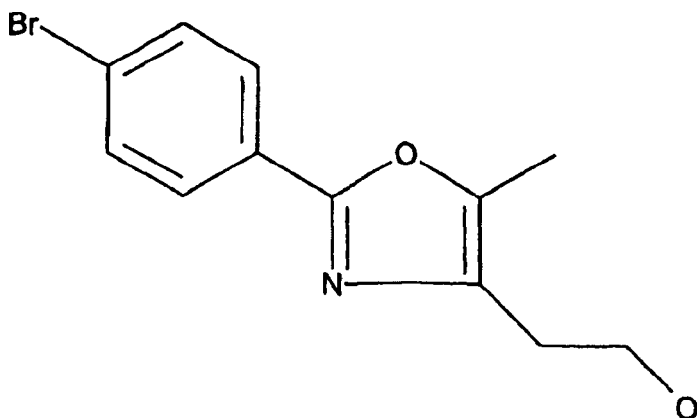
Smp 185°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

[2-(4-Benzyloxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]essigsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 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 (CHCl_3) 1711, 1611, 1501, 1293, 1257, 1216, 834, 742 cm^{-1} . UV (EtOH) λ_{max} 285 nm (ϵ 25018); HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 324,1236. Gefunden: 324,1265. Analyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C 70,58, H 5,30, N 4,33. Gefunden: C 69,69, H 5,26, N 4,34.

Schritt D: 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolethanol

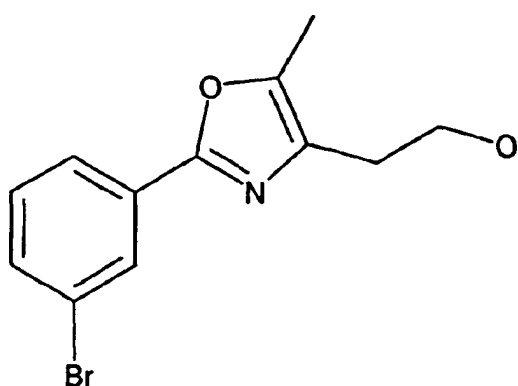


[0153] Eine Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolesäure (39,1 g, 0,13 mol) in trockenem THF (175 ml) wird tropfenweise mit einem Boran/THF Komplex (227 ml einer 1,0 M Lösung in THF, 1,3 mol) über 2 h (Reaktionstemperatur auf 35°C) behandelt. Nach dem Rühren für 2 h bei Raumtemperatur unter N₂ wird die Reaktion durch die langsame Zugabe von Methanol (60 ml) gestoppt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 1 N NaOH (50 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit H₂O (3 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 38,7 g des rohen Produkts entfernt, das aus Toluol (200 ml, der Feststoff wird mit kaltem Hexan gewaschen) unter Bildung von 26,9 g (72 %) an 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolethanol als weißes Pulver umkristallisiert wird. R_f = 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 Hz, OH), 2,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 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. UV (EtOH)_{max} 290 nm (20860). Analyse berechnet für C₁₂H₁₂BrNO₂: C 51,09, H 4,29, N 4,96, Br 28,32. Gefunden: C 51,31, H 4,06, N 4,90, Br 28,19.

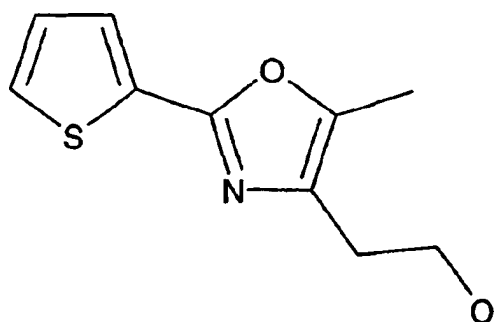
[0154] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren hergestellt.

2-(3-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolethanol



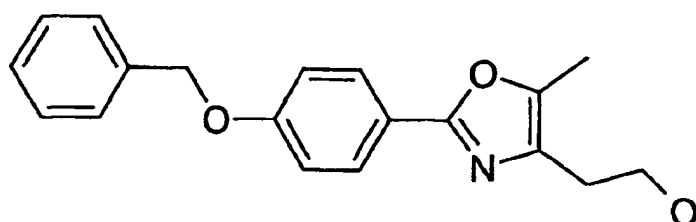
Smp 92-93°C. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, OH), 3,63 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl)-4-oxazolethanol



Smp 71°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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).

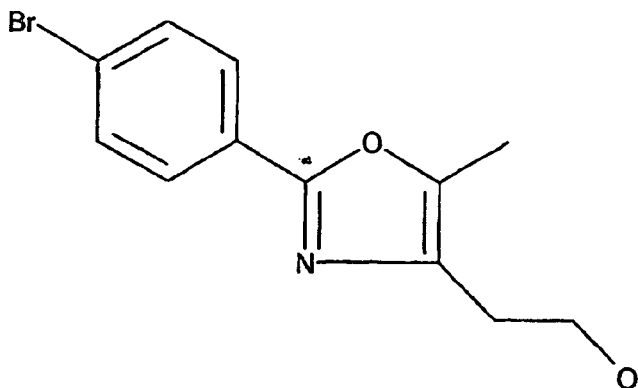
2-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethanol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,45-34 (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^+) Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: Gefunden: m/e 310 ($\text{M}+1$, 100 %)

Schritt E: Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(4-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester

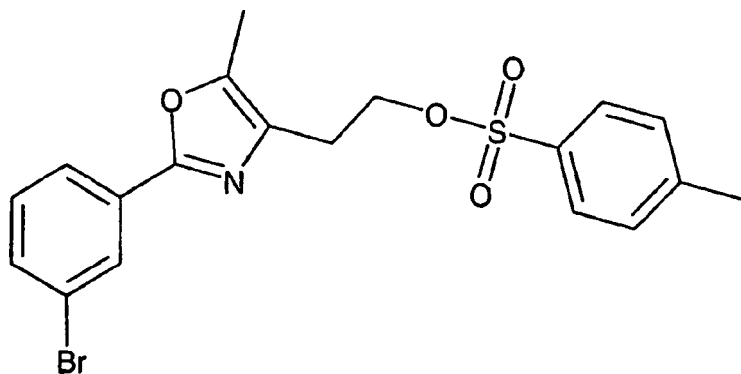
[0155] Zu einer Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazolethanol



[0156] (8,89 g, 31,5 mmol) in CH_2Cl_2 (150 ml) bei RT unter N_2 wird Pyridin (8,74 g, 110 mmol, 8,9 ml) und DMAP (0,97 g, 7,88 mmol) gefolgt von der portionsweisen Zugabe von Tosylanhydrid (12,7 g, 37,8 mmol) gegeben. Die Reaktion wird auf 32°C exotherm erhitzt und für 1 h gerührt, ehe 1 N HCl (200 ml) zugegeben wird. Das Gemisch wird für 15 min kräftig gerührt und dann wird die organische Phase getrocknet (MgSO_4) und durch eine Kissen aus Silicagel (200 ml, gepackt mit CH_2Cl_2) filtriert. Nach dem Waschen des Silicagels mit EtOAc (100 ml) wird die Lösung zu Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(4-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. (Smp. 136°C).

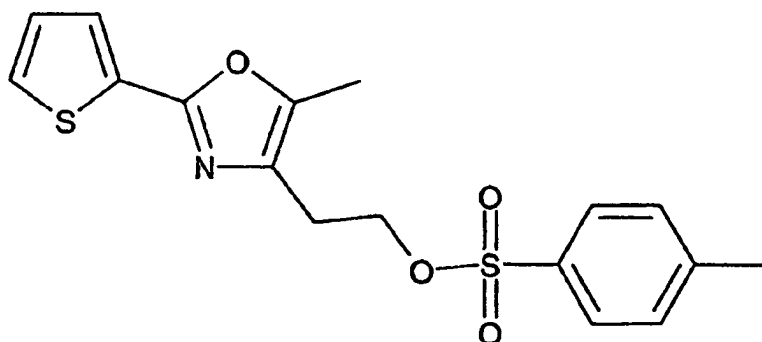
[0157] Mittels der entsprechenden Alkohole werden die folgenden Verbindungen durch dasselbe Verfahren hergestellt:

Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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).

Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethylester



Smp 107-109°C.

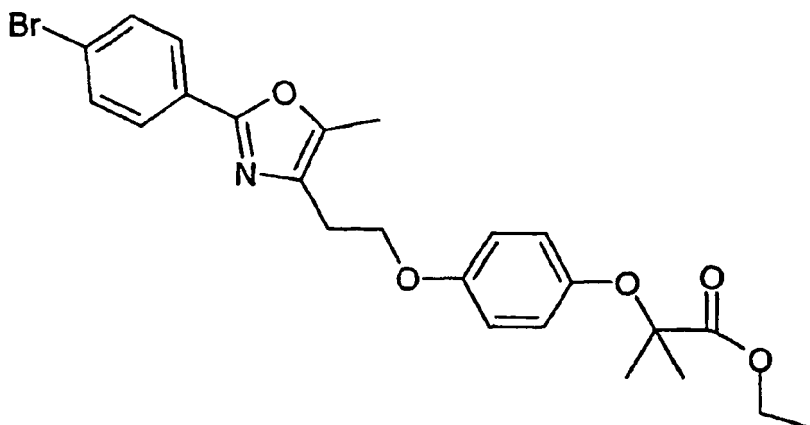
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 3,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 4,8, 3,5$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethylester

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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), 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$: 464,1532, gefunden: 464,1531.

Analyse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$: C 67,37, H 5,44, N 3,02. Gefunden: C 66,59, H 5,33, N 3,06.

Schritt F: 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



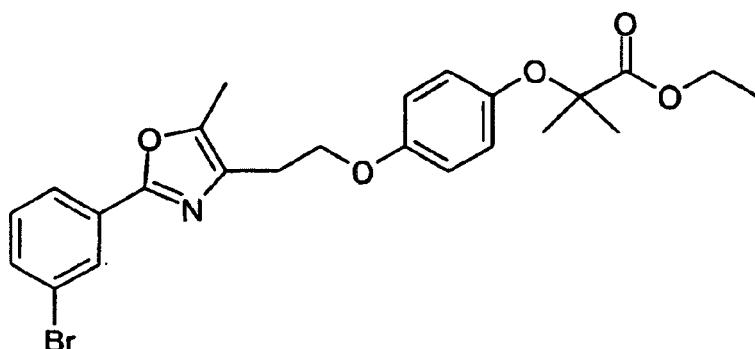
[0158] Ein Gemisch aus Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(4-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester (hergestellt wie in E oben), 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (American Home Products US 3 795 691 A) (7,06 g, 31,5 mmol) und Cs_2CO_3 (13,3 g, 41,0 mmol) wird bei 55°C in DMF (45 ml) für 18 h erhitzt. Die Reaktion wird zwischen EtOAc (250 ml) und H_2O (250 ml) aufgeteilt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und unter verringertem Druck zu einem Öl konzentriert, das durch Säulenchromatographie (1500 ml SiO_2 , Hexan bis 10 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von 2-(4-2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (6,81 g, 44 %) als ein nicht ganz weißer Feststoff, $R_f = 0,48$ in 35 % EtOAc/Hexan. Smp 78-79°C.

^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), 4,22 (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) und als Nebenprodukt 2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-4-vinyloxazol (1,81 g, 22 %) als weißer Feststoff gereinigt wird.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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).

[0159] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren mittels Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(4-benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethylester, entsprechend hergestellt:

2-(4-{2-[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester



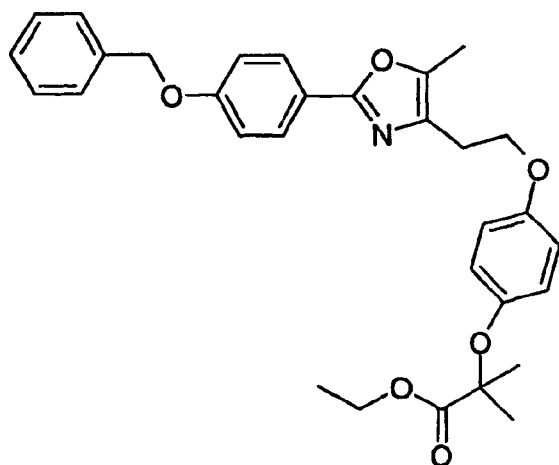
R_f = 0,39 in 1:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, 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)⁺.

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester

MS (ES) m/e 416,2 (M+1).

2-(4-{2-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester



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 (125 MHz, CDCl₃) δ 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 exakte Masse berechnet für C₃₁H₃₄NO₆ 516,2386, gefunden 516,2362. Analyse berechnet für C₃₁H₃₃NO₆: C 72,21, H 6,45, N 2,71, gefunden C 71,90, H 6,62, N 2,51.

Schritt G: 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

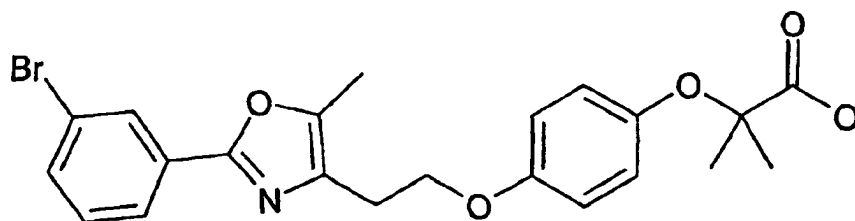
[0160] 2-(4-2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester wird wie in Beispiel 1 beschrieben, unter Bildung des Produkts hydrolysiert.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 4H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

[0161] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren hydrolysiert.

Beispiel 9A

2-(4-{2-[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

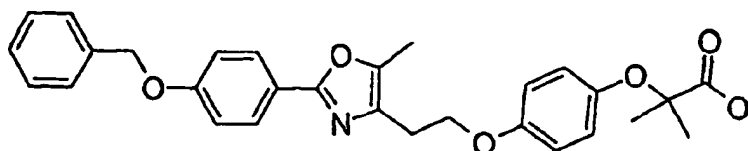


Smp 158-159°C. Rf = 0,1 in 6:4 EtOAc:Hexan.

 ^1H NMR (400 MHz, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

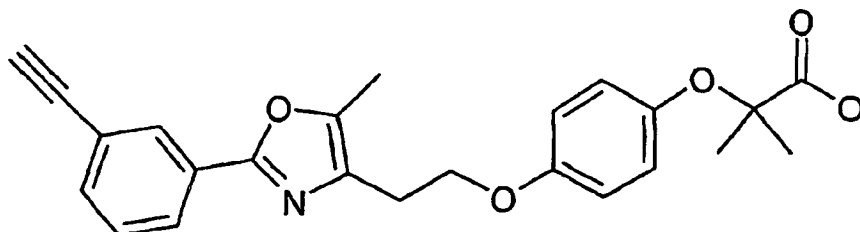
Beispiel 9B

2-(4-{2-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionsäure

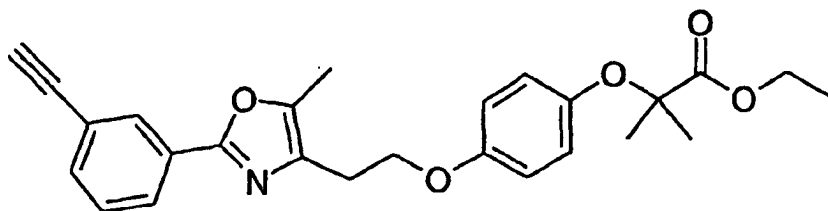
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, 2H, $J = 7,82$ Hz), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,01 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,19 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,934 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, gefunden 488,2058.

Beispiel 10

2-(4-{2-[2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



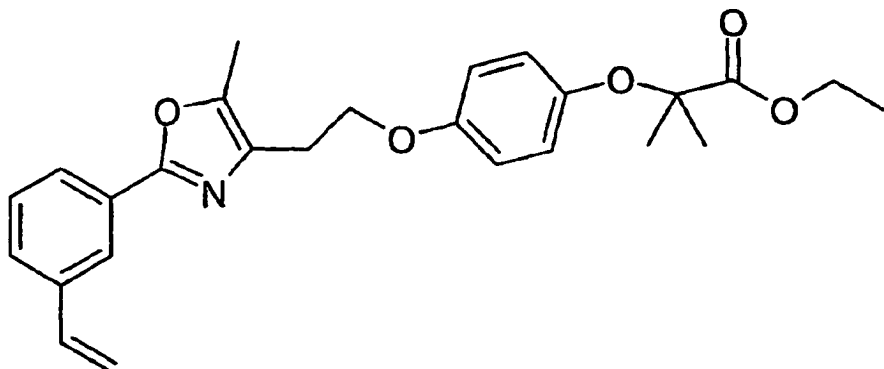
Schritt A 2-(4-{2-[2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



[0162] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}-phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (780 mg, 1,6 mmol), Tributyl-(ethynyl)stannan (1,02 g, 3,2 mmol, 0,934 ml) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (92 mg, 0,08 mmol) in THF (80 ml) wird am Rückfluss für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, zu einer dunkelgrünen Paste konzentriert und durch ein Kissen aus Silicagel (50 g, 1:4 EtOAc:Hexan) filtriert. Das Material wird weiter auf zwei Arten einer Säulenchromatographie (40 g, SiO_2 , 1:4 EtOAc:Hexan) unter Bildung des Produkts (550,6 mg, 79 %) als schwach grünes Öl gereinigt. Rf = 0,30 in 1:4 EtOAc:Hexan. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 434,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0163] Mittels jeweils Tributyl(vinylzinn und Tributyl(phenylethynyl)zinn werden die folgenden Verbindungen durch dasselbe Verfahren hergestellt:

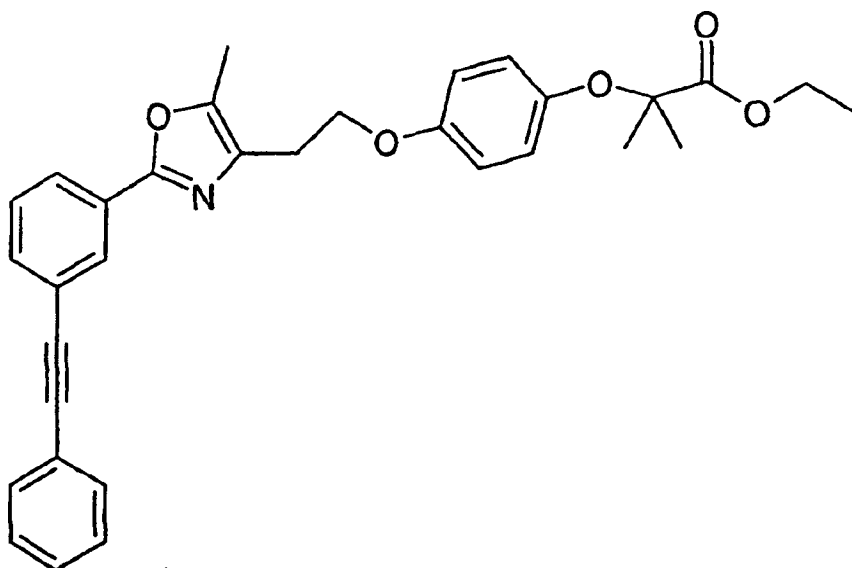
2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-vinylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäureethylester



R_f = 0,29 in 1:4 EtOAc:Hexan.

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)propionsäureethylester



R_f = 0,46 in 1:4 EtOAc:Hexan.

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)⁺.

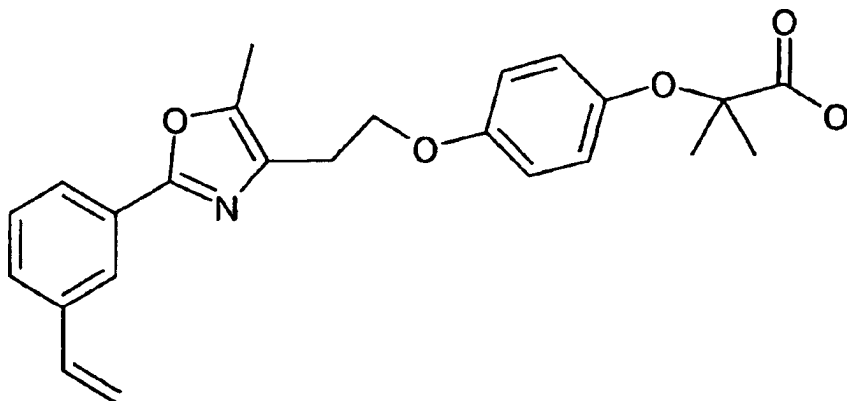
Schritt B: 2-(4-{2-[2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

[0164] 2-(4-{2-[2-(3-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (94,7 mg, 0,218 mmol) wird gemäß dem in Beispiel 2, Schritt D, beschriebenen Verfahren unter Bildung des Produkts (67,2 mg, 76 %) als weißer Feststoff hydrolysiert. R_f = 0,10 in 6:4 EtOAc:Hexan. Smp = 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)⁺.

[0165] Die entsprechenden Ester werden gemäß dem vorher erwähnten Verfahren hydrolysiert:

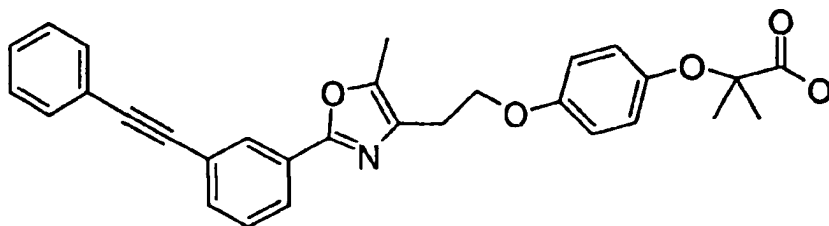
Beispiel 10A

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-vinylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäure

R_f = 0,19 in 6:4 EtOAc:Hexan. Smp = 137-139°C¹H 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)⁺.

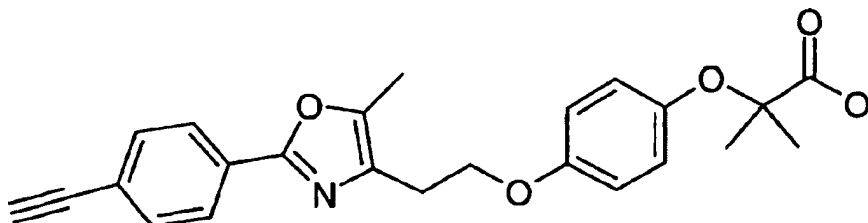
Beispiel 10B

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäure

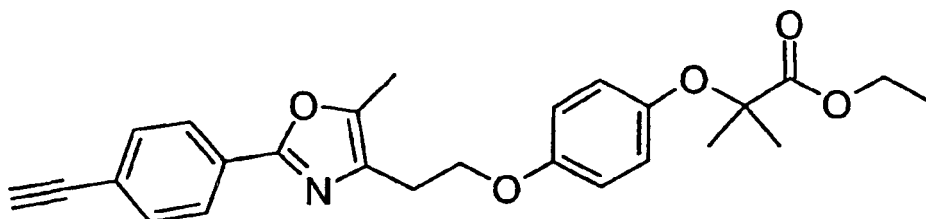
R_f = 0,15 in 6:4 EtOAc:Hexan.¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,89-6,76 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). MS (EI) 504,1 (M+Na)⁺, 482,1 (M+H)⁺.

Beispiel 11

2-(4-{2-[2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Ethynylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

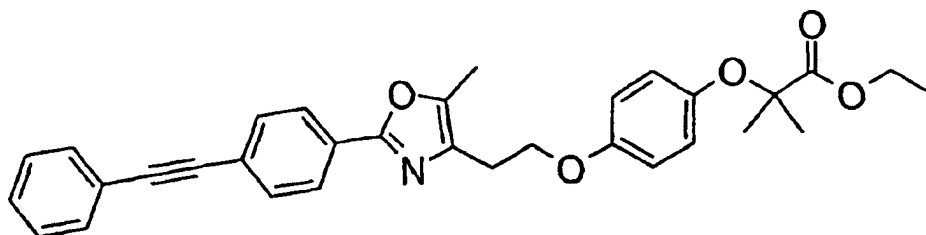


[0166] 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (298 mg, 0,610 mmol) wird mit Tributyl(ethinyl)stannan gemäß dem Verfahren in Beispiel 10, Schritt A, unter Bildung des Produkts (224,6 mg, 49 %) als nicht ganz weißer Feststoff gekuppelt. $R_f = 0,43$ in 1:4 EtOAc:Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 434,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0167] Die folgende Verbindung wird gemäß demselben Verfahren mittels Tributyl(phenylethinyl)stannan hergestellt:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenylethinylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}-phenoxy)propionsäureethylester



$R_f = 0,38$ in 1:4 EtOAc:Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Ethinylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

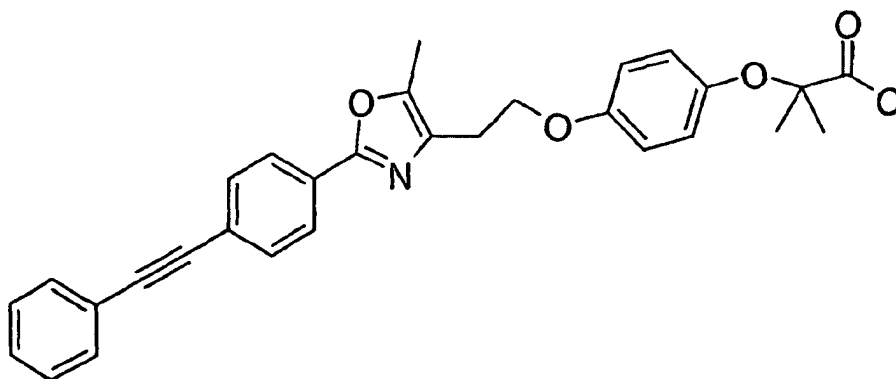
[0168] 2-(4-{2-[2-(4-Ethinylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (53,2 mg, 0,123 mmol) wird gemäß dem in Beispiel 2, Schritt D beschriebenen Verfahren unter Bildung des Produkts (31,7 mg, 64 %) als weißer Feststoff hergestellt. $R_f = 0,11$ in 6:4 EtOAc:Hexan. $\text{Smp} = 137\text{-}139^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (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), 2,37 (s, 6H), 1,51 (s, 6H). MS (EI) 428,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 406,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0169] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren hergestellt

Beispiel 11A

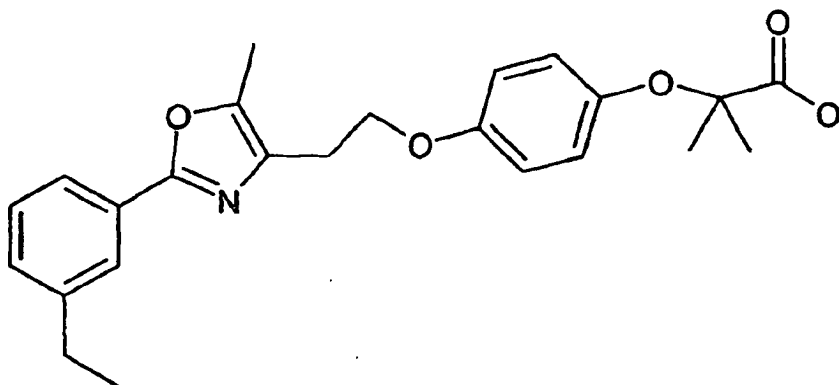
2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenylethinylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}-phenoxy)propionsäure



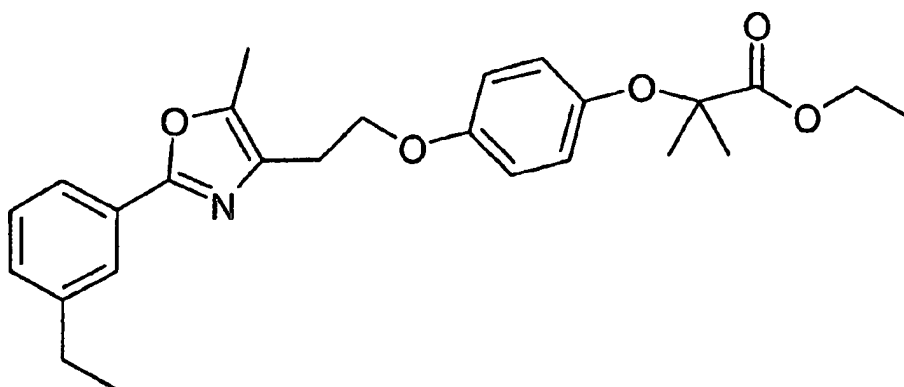
$R_f = 0,12$ in 6:4 EtOAc:Hexan. MS (EI) 504,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 482,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 12

2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

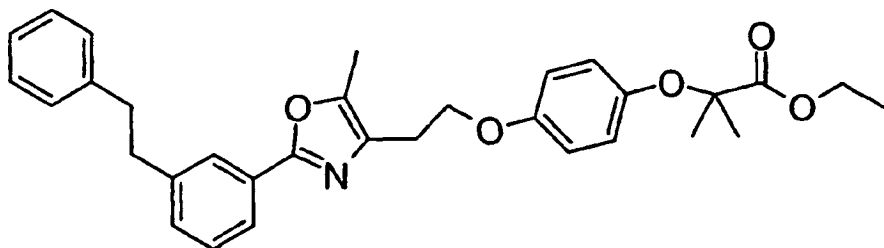


[0170] In einen dickwandigen 250 ml Kolben wird eine magnetisch gerührte Lösung aus 2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (4,72 g, 10,9 mmol) in EtOH:EtOAc (136 ml einer 9:1 Lösung) mit Stickstoff (3×) gespült und dann mit 10 % Pd/C (630 mg, 0,592 mmol Pd) behandelt. Das Gemisch wird mit H₂ (3×) gespült, gefolgt von der Anwendung von H₂ mit 50 psi für 14 h. Nach einer anschließenden Stickstoffspülung (3×) wird das Gemisch durch Celite filtriert und zu einem Öl konzentriert, das durch Säulenchromatographie (350 g SiO₂, 1:9 EtOAc:Hexan bis 1:4 EtOAc:Hexan) unter Bildung des Produkts (3,36 g, 70 %) als farbloses Öl gereinigt wird. R_f = 0,34 in 1:4 EtOAc:Hexan.

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)⁺.

[0171] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren mittels 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäureethylester hergestellt:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenylethynylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionsäureethylester



R_f = 0,36 in 1:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+Na)⁺,

514,2 (M+H)⁺.

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

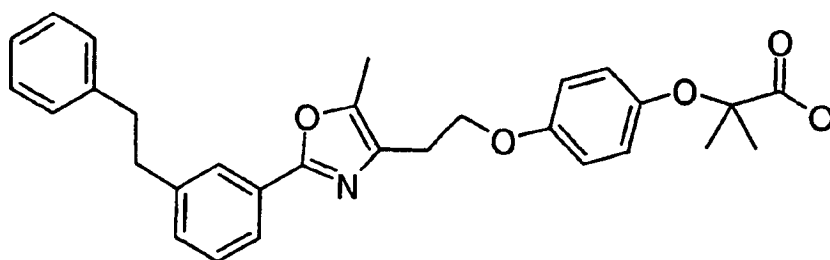
[0172] 2-(4-{2-[2-(3-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (3,36 g, 7,86 mmol) wird gemäß dem Verfahren in Beispiel 2, Schritt D, unter Bildung des Produkts (2,78 g, 89 %) als weißer Feststoff hydrolysiert. Rf = 0,12 in 6:4 EtOAc:Hexan. Smp = 134-135°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+Na)⁺, 410,1 (M+H)⁺.

[0173] Die folgende Verbindung wird gemäß demselben Verfahren hergestellt:

Beispiel 12A

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionsäure

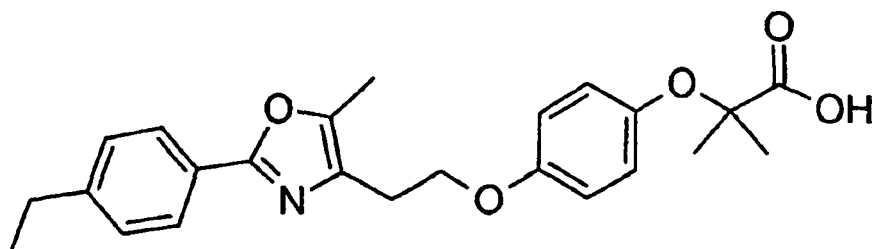


Rf = 0,2 in 6:4 EtOAc:Hexan. Smp = 124-125°C.

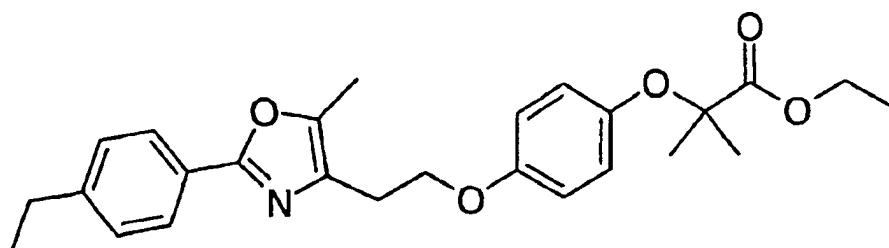
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,32-7,21 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 4H), 6,88-6,76 (m, 4H), 4,16 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); MS (EI) 508,2 (M+Na)⁺, 486,3 (M+H)⁺.

Beispiel 13

2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



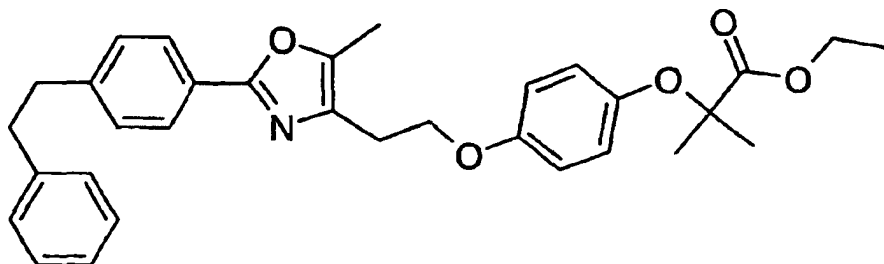
[0174] 2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester wird gemäß dem Verfahren in Beispiel 12, Schritt A unter Bildung des Produkts (196 mg, 87 %) als farbloses Öl hydriert. Rf = 0,35 in 1:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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)⁺.

[0175] Durch dasselbe Verfahren wird die folgende Verbindung aus 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenyle-

thinyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäureethylester hergestellt:

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionsäureethylester



R_f = 0,38 in 1:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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)⁺.

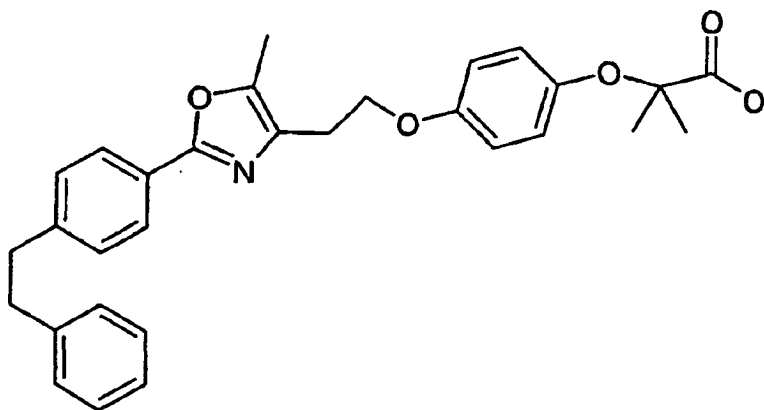
[0176] Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Ethylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (196 mg, 0,449 mmol) wird gemäß dem Verfahren in Beispiel 2, Schritt D, unter Bildung des Produkts (162 mg, 88 %) als weißer Feststoff hydrolysiert. R_f = 0,08 in 6:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 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)⁺.

[0177] Die folgende Verbindung wird gemäß demselben Verfahren hergestellt:

Beispiel 13A

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenethylphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionsäure

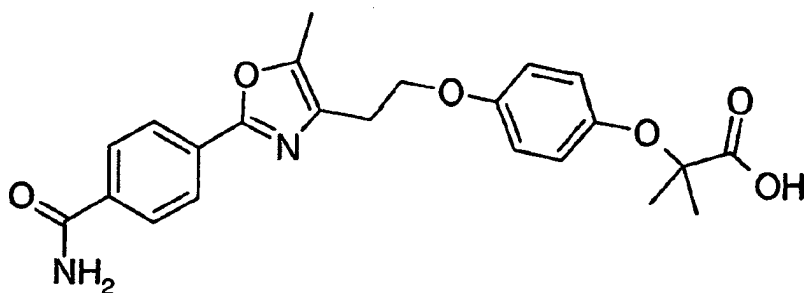


R_f = 0,18 in 6:4 EtOAc:Hexan.

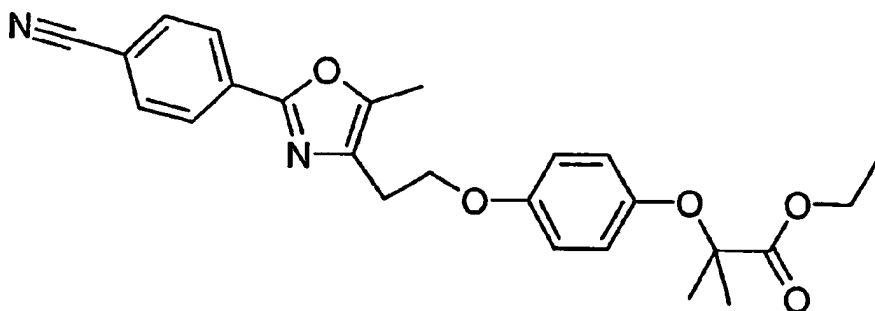
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 2H), 7,22-7,10 (m, 7H), 6,88-6,78 (m, 4H), 4,18 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

MS (EI) 508,2 (M+Na)⁺, 486,2 (M+H)⁺.

2-(4-{2-[2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure



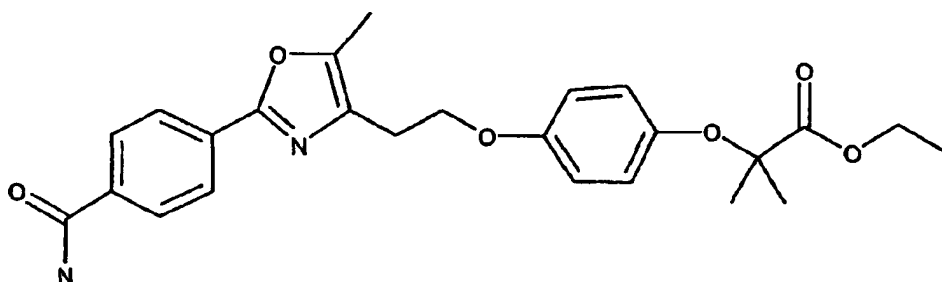
Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



[0178] 2-(4-{2-[2-(4-Brom phenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (170 mg, 0,35 mmol), Kupfer(I)cyanid (96 mg, 1,07 mmol), und Kupfer(I)iodid (120 mg, 0,63 mmol) werden in Dimethylformamid (1,5 ml) gelöst und für 20 h auf 150°C erhitzt. Das Gemisch wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und zwischen EtOAc (20 ml) und gesättigtem wässrigem FeCl₃ (20 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit einer FeCl₃ Lösung, H₂O und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Produkt wird durch Blitzchromatographie (15 ml SiO₂, 40 % EtOAc/Hexan) gereinigt und als klares, farbloses Öl (132 mg, 87 %) erhalten. R_f = 0,32 in 35 % EtOAc/Hexan.

¹H NMR (400 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)⁺.

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



[0179] 2-(4-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (60 mg, 0,14 mmol) und Kaliumcarbonat (30 mg, Überschuss) werden in Dimethylsulfoxid (1 ml) gelöst. Nach dem Kühlen auf 0°C wird das Gemisch mit Wasserstoffperoxid (120 ml einer 30 % wässrigen Lösung) behandelt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach dem Rühren für 1 h wird das Gemisch zwischen EtOAc (15 ml) und H₂O aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×) extrahiert und dann werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter Bildung des Produkts als weißer Feststoff (58 mg, 93 %) konzentriert. Smp 112°C.

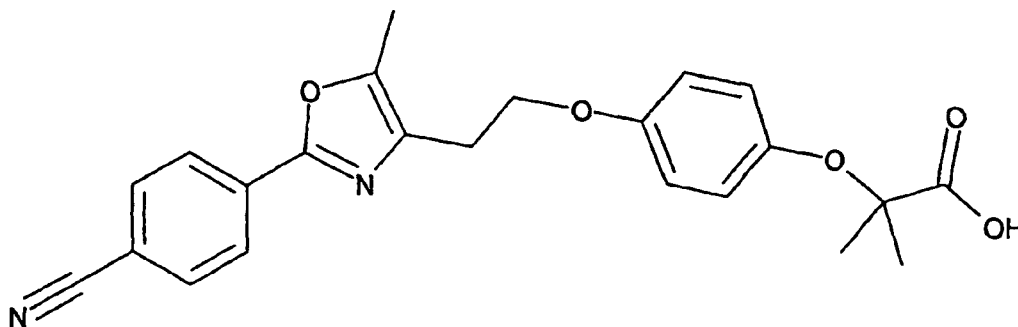
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81-6,77 (m, 4H), 6,12 (br s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 4,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (EI) 475,2 (M+Na)⁺, 453,2 (M+H)⁺.

[0180] Schritt C: 2-(4-{2-[2-(4-Carbamoylphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester wird wie in Beispiel 1 beschrieben, unter Bildung des Produkts als weißer Feststoff (42 mg, 90 %) hydrolysiert. R_f = 0,7 in 100 % EtOAc. Smp 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)⁺.

Beispiel 15

2-(4-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

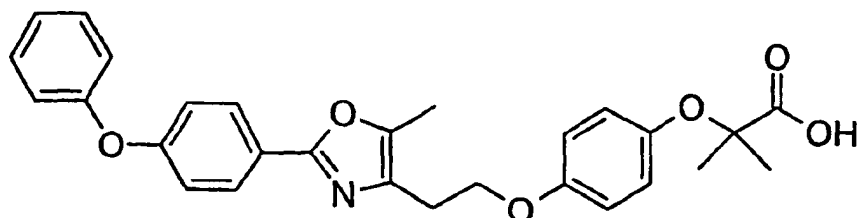


[0181] 2-(4-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (hergestellt wie in Beispiel 14 beschrieben) wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 unter Bildung des Produkts als weißer Feststoff hydrolysiert.

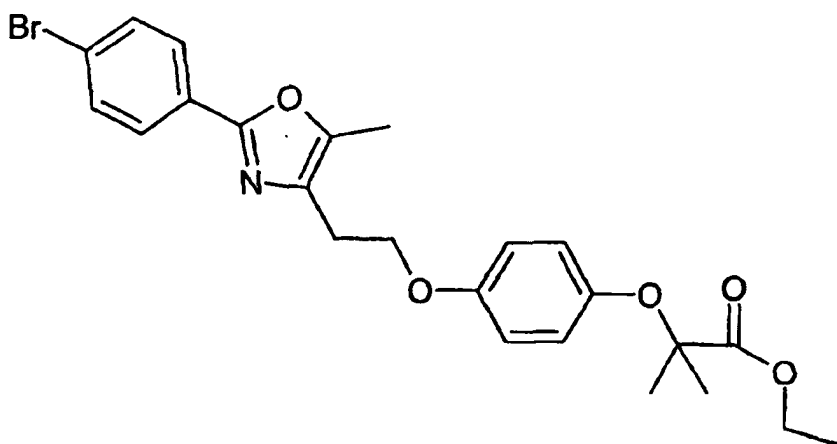
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,74 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). MS (EI) 407 (M+H)⁺.

Beispiel 16

2-Methyl-2-(4-2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenoxy)-propionsäure

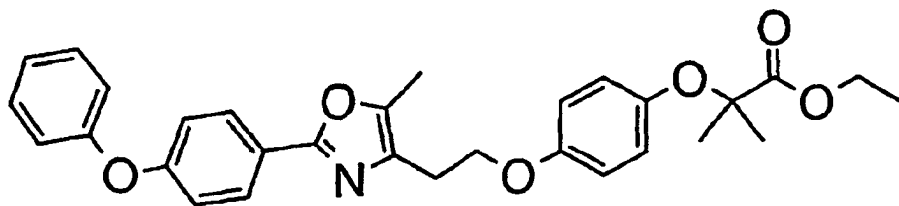


[0182] Ein Gemisch aus 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester



(0,30 g, 0,614 mmol), Kaliumphosphat (0,26 g, 1,22 mmol), 2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl (0,014 g, 0,0469 mmol) und Phenol (0,069 g, 0,733 mmol) in Toluol (6 ml) wird dreimal durch successive Anwendung von Vakuum auf das Reaktionsgefäß gefolgt von einer Stickstoffspülung entgast. Palladium(II)acetat (0,007 g, 0,0312 mmol) wird zu der Reaktion gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss unter Stickstoff für 3 h erhitzt.

Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Et₂O verdünnt und mit Wasser und dann 1 N NaOH (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 0,316 g des rohen 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionsäureethylesters entfernt.



MS (ES⁺) Berechnet für C₃₀H₃₁NO₆: Gefunden: m/e 502,3 (M+1, 100 %).

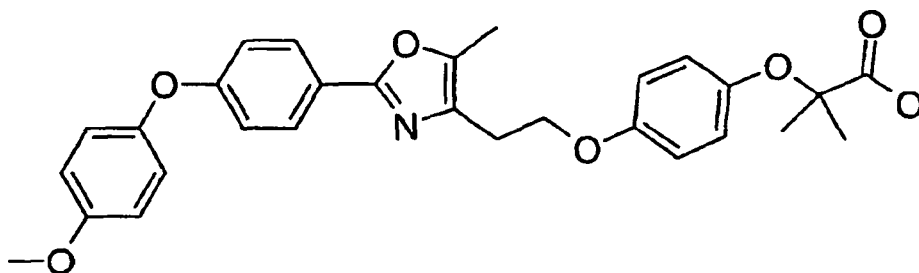
[0183] Der rohe 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionsäureethylester (0,316 g, 0,614 mmol) wird mit 5 N NaOH (0,61 ml, 3,05 mmol) in absolutem EtOH (20 ml) vereinigt und am Rückfluss für 3 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, durch Hyflo filtriert und das Lösemittel wird im Vakuum aus dem Filtrat entfernt. Der Rückstand wird mit 1 N HCl (3,2 ml) angesäuert und dann mit EtOAc und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 0,282 g der rohen 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)propionsäure entfernt. Etwa 1/3 dieses Materials wird durch LCMS unter Bildung von 0,014 g der analytisch reinen 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-phenoxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäure entfernt.

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 exakte Masse berechnet für C₂₈H₂₈NO₆ 474,1917, gefunden 474,1929.

[0184] Die folgenden Verbindungen werden durch dasselbe Verfahren jeweils mittels 4-Methoxyphenol, 4-Hydroxybenzotrifluorid, o-Cresol, Guajacol, 3-tert-Butylphenol und 3-Methoxyphenol hergestellt.

Beispiel 16A

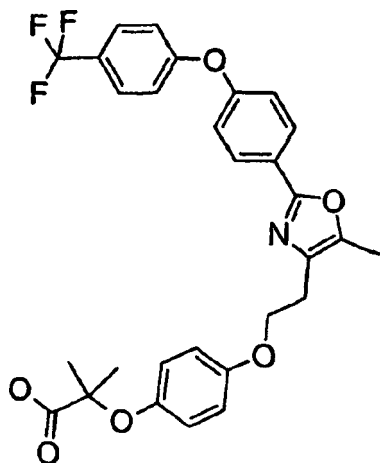
2-[4-(2-{2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy]-2-methyl-propionsäure



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 exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₀NO₇ 504,2022, gefunden 504,2046.

Beispiel 16B

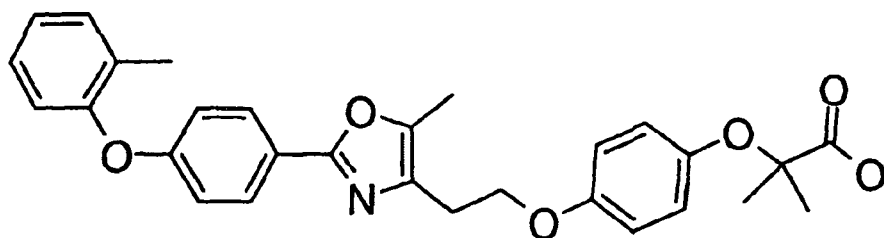
2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenoxy]propionsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{F}_3$ 542,1790, gefunden 542,1806.

Beispiel 16C

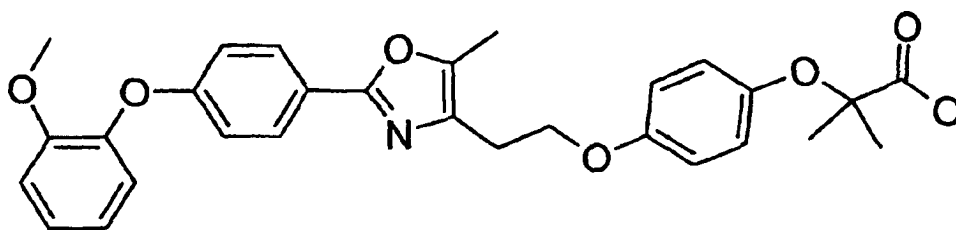
2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-(4-o-tolyloxy-phenyl)-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenoxy]-propionsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, gefunden 488,2072.

Beispiel 16D

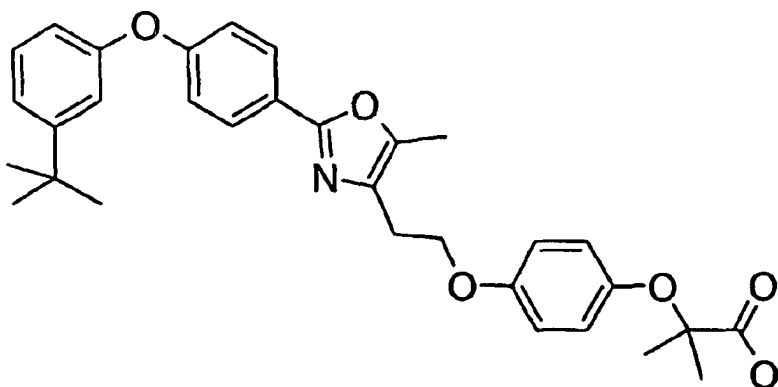
2-[4-(2-{2-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenoxy]-2-methylpropionsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ 504,2022, gefunden 504,2021.

Beispiel 16E

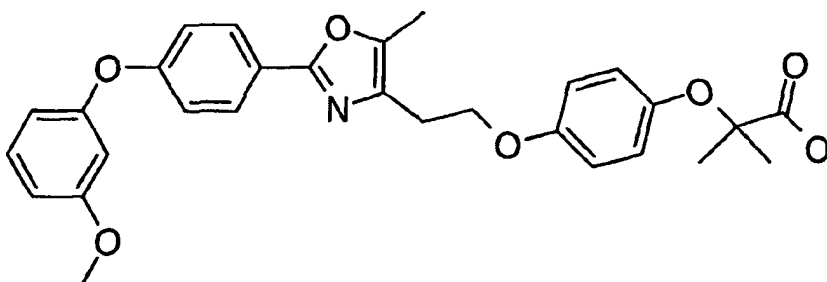
2-[4-(2-{2-[4-(3-tert-Butyl-phenoxy)phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenoxy]-2-methylpropionsäure



^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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ 530,2543, gefunden 530,2538.

Beispiel 16F

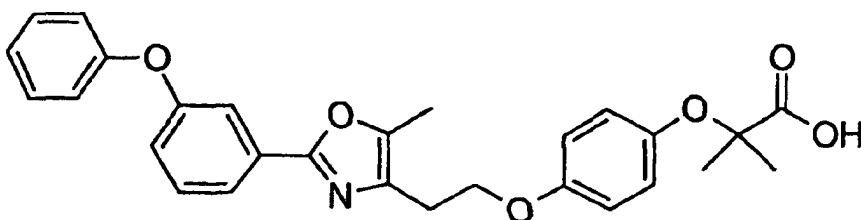
2-[4-(2-{2-[4-(3-Methoxy-phenoxy)phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure



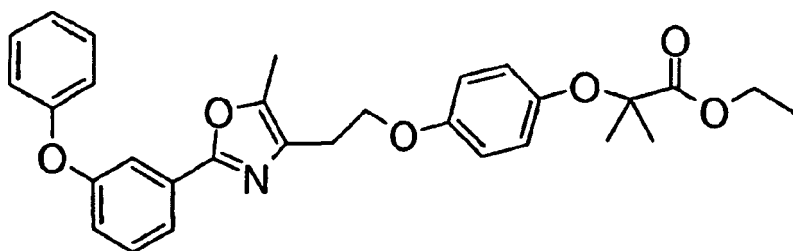
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,08 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,79-6,77 (m, 3H), 6,76-6,62 (m, 2H), 4,19 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 2,45 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). HRMS (ES $^+$) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 504,2022, gefunden 504,2009.

Beispiel 17

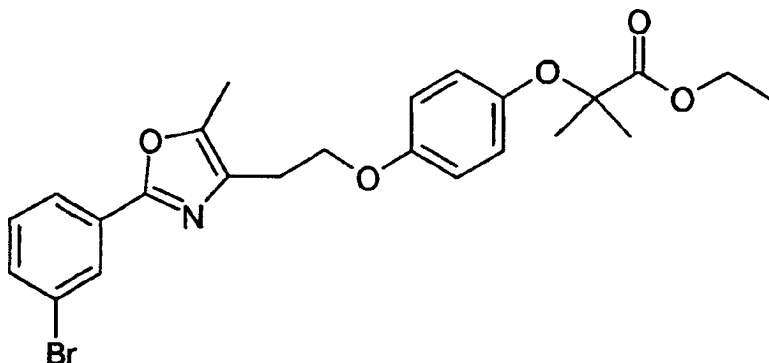
2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionsäure



Schritt A: 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionsäureethylester



[0185] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

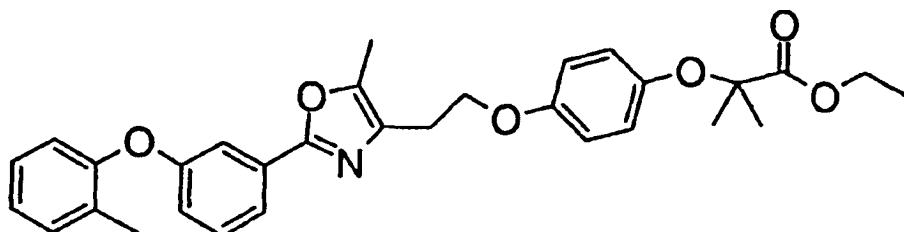


[0186] (303 mg, 0,620 mmol), Phenol (116,7 mg, 1,24 mmol), Kaliumphosphat (276,4 mg, 1,302 mmol), Palladiumacetat (13,9 mg, 0,062 mmol) und 2-(Di-*t*-butylphosphino)biphenyl (27,8 mg, 0,093 mmol) werden unter N₂ vereinigt, wozu Toluol (6,2 ml) gegeben wird. Das Gemisch wird am Rückfluss für 4 h erhitzt. Nach dem Kühlen auf RT wird das Gemisch zwischen Et₂O (20 ml) und H₂O (10 ml) aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit 1 M NaOH (10 ml) gewaschen, die dann über Na₂SO₄ getrocknet und unter Bildung eines braunen Rückstands konzentriert wird. Das Produkt wird durch Silicagelchromatographie (20 g SiO₂, 1:4 EtOAc:Hexan) unter Bildung von 104,9 mg (34 %) als Öl gereinigt. R_f = 0,45 in 1:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (M+K)⁺, 502,0 (M+H)⁺.

[0187] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren mittels 2-Methylphenol hergestellt

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-o-tolyloxy-phenyl)oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionsäureethylester



R_f = 0,45 in 1:4 EtOAc:Hexan; MS (EI) 554,1 (M+H)⁺, 516,1 (M+H)⁺.

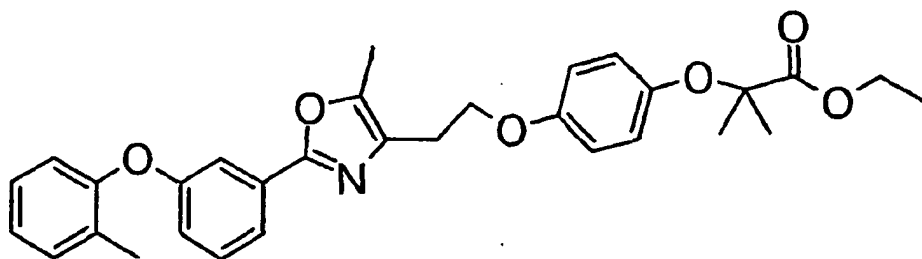
Schritt B: 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionsäure

[0188] 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}phenoxy)propionsäureethylester (104,9 mg, 0,209 mmol) wird gemäß dem Verfahren in Beispiel 2, Schritt D unter Bildung des rohen Produkts hydrolysiert, das durch LC/MS unter Bildung des Produkts (3,8 mg, 3,8 %) als lyophilisierter Feststoff gereinigt wird. R_f = 0,10 in 6:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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),

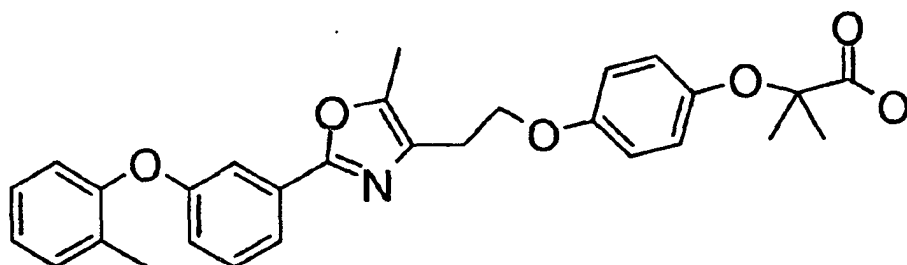
6,86-6,74 (m, 4H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,94 (s, J = 6,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). MS (EI) 474,1 (M+H)⁺.

[0189] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren mittels 2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-o-tolyloxyphenyl)-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)propionsäureethylester hergestellt.



Beispiel 17A

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(3-o-tolyloxy-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-propionsäure

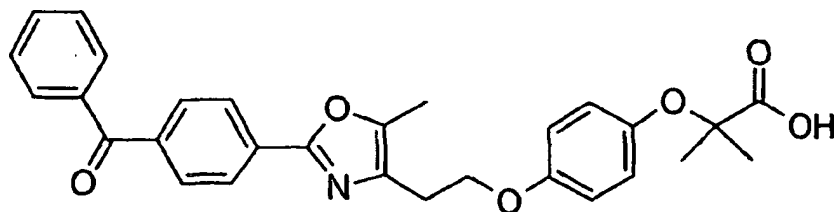


R_f = 0,11 in 6:4 EtOAc:Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)⁺.

Beispiel 18

2-[4-(2-{2-[4-(4-Benzoylphenoxy)phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy]-2-methyl-propionsäure



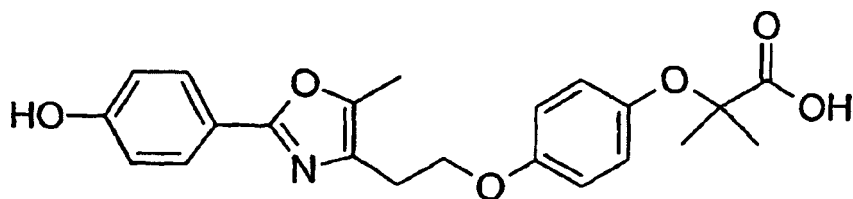
[0190] Ein Gemisch aus 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (0,20 g, 0,410 mmol), Phenylborsäure (0,055 g, 0,451 mmol), pulverisiertem K₂CO₃ (0,169 g, 1,22 mmol), Kaliumiodid (0,20 g, 1,20 mmol), 1,1'-bis(Diphenylphosphino)ferrocen (0,023 g, 0,0414 mmol) und Palladium(II)chlorid (0,007 g, 0,0395 mmol) in Anisol (4 ml) und dann Kohlenstoffmonoxid werden durch das Reaktionsgemisch geblasen, um das Gemisch zu sättigen. Die Reaktion wird dann bei 80°C in einem Ölbad unter einem Kohlenstoffmonoxidballon für 2 h erhitzt. Die Reaktion wird gekühlt, mit Et₂O verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung eines Öls entfernt, das über ein Silicagelkissen zur Entfernung des Großteils des Anisols (98:2 Verhältnis CH₂Cl₂:MeOH) gegeben wird. Das entstehende Öl wird in EtOH (8 ml) gelöst und mit 5 N NaOH (0,1 ml) am Rückfluss für 1 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit 1 N HCl (1 ml) angesäuert und das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc und Wasser unter Bildung von 0,061 g der rohen 2-[4-(2-{2-[4-(4-Benzoylphenoxy)phenyl]-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methylpropionsäure extrahiert, die durch LCMS unter Bildung von 0,017 g an 2-[4-(2-{2-[4-(4-Benzoylphenoxy)phenyl]-5-methyloxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methylpropionsäure gereinigt wird.

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),

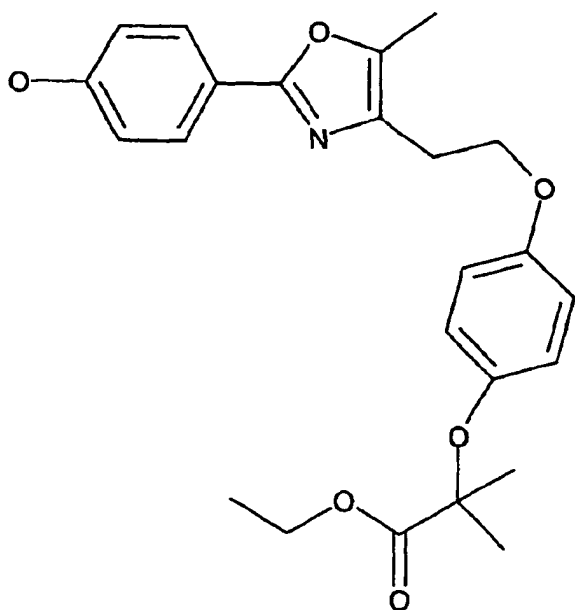
3,07 (t, 2H, J = 5,87 Hz), 2,45 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). HRMS (ES⁺) m/z exakte Masse berechnet für C₂₉H₂₈NO₆ 486,1917, gefunden 486,1904.

Beispiel 19

2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

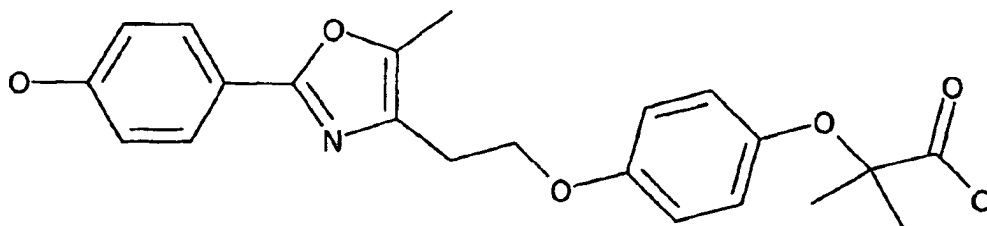


[0191] Ein Gemisch aus 2-(4-{2-[2-(4-Benzoyloxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (8,16 g, 15,8 mmol) und 5 % Palladium auf Kohle (1,63 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) und Methanol (100 ml) wird nacheinander mit Stickstoff und dann Wasserstoff gespült und dann unter einem Wasserstoffballon bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Hyflo filtriert und das Lösemittel wird aus dem Filtrat im Vakuum unter Bildung eines Öls entfernt, das in EtOAc gelöst und getrocknet (MgSO₄) wird. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 6,40 g (95 %) an 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester entfernt.

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).

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, 1213, 1170, 1137 cm⁻¹. UV (EtOH) λ_{max} 285 nm (ε 21145), 219 nm (ε 15842). HRMS (ES⁺) m/z exakte Masse berechnet für C₂₄H₂₈NO₆ 426,1917, gefunden 426,1896. Analyse berechnet für C₂₄H₂₇O₆: C 67,75, H 6,40, N 3,29. Gefunden C 67,22, H 6,50, N 2,79.

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure

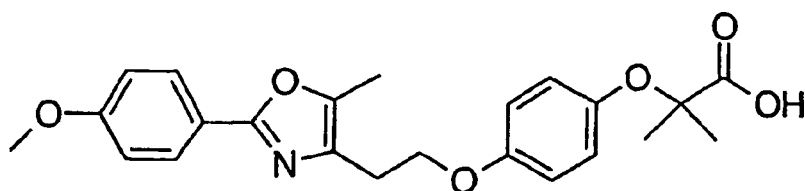


[0192] Ein Gemisch aus 2-(4-{2-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyloxazol-4-yl]-ethoxy}-phenoxy)-2-methyl-propionsäure (0,238 g, 0,490 mmol) and 5 % Palladium auf Kohle (0,10 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) und Methanol (10 ml) wird nacheinander mit Stickstoff und dann Wasserstoff gespült und dann unter einem Wasserstoffballon bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Hyflo filtriert und das Lösemittel wird aus dem Filtrat im Vakuum unter Bildung eines Öls filtriert, das in CH_2Cl_2 gelöst und getrocknet (MgSO_4) wird. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das durch Blitzchromatographie (9/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) unter Bildung von 0,072 g (37 %) an 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure gereinigt wird.

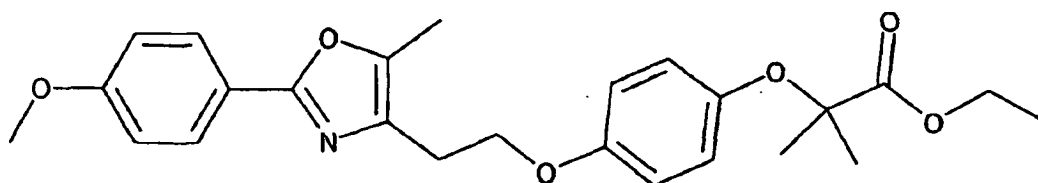
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08 (bs, 1H), 7,70 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,84-6,72 (m, 6H), 4,08 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,83 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,28 (s, 3H), 1,33 (s, 6H); MS (ES^+) Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: Gefunden m/e 398 ($\text{M}+1$, 100 %).

Beispiel 20

2-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester



[0193] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (0,15 g, 0,352 mmol), Methyljodid (0,15 g, 1,06 mmol), Tetrabutylammoniumbromid (0,023 g, 0,0713 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wird mit einer 50 Gewichtsprozentlösung aus NaOH (0,1 ml) behandelt und bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und weiterem CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4). Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das durch Blitzchromatographie (2/1 Hexan/ EtOAc) unter Bildung von 0,038 g (25 %) an 2-(4-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester gereinigt wird.

^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, $J = 7,33$ Hz). MS (ES^+) Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$: Gefunden m/e 440 ($\text{M}+1$, 100 %).

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methylpropionsäure

[0194] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}-phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (0,036 g, 0,0819 mmol) in Ethanol (5 ml) wird mit 5 N NaOH (0,1 ml) behandelt und die Reaktion wird am Rückfluss für 1 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Das entstehende Öl wird mit 1 N HCl angesäuert und mit EtOAc und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 0,034 g (100 %)

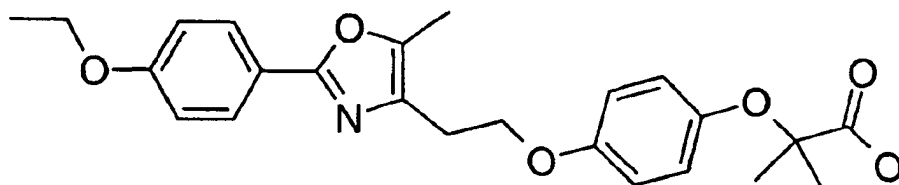
an 2-(4-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure entfernt.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ 412,1760, gefunden 412,1783.

[0195] Die folgenden Verbindungen werden jeweils mittels Ethyliodid, 2-Iodpropan, 1-Iodpropan und 1-Iodhexan hergestellt.

Beispiel 20A

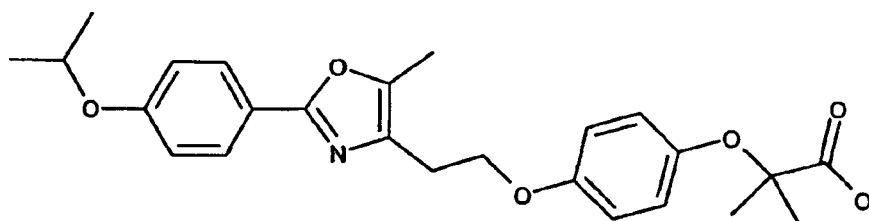
2-(4-(2-[2-(4-Ethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ 426,1917, gefunden 426,1945.

Beispiel 20B

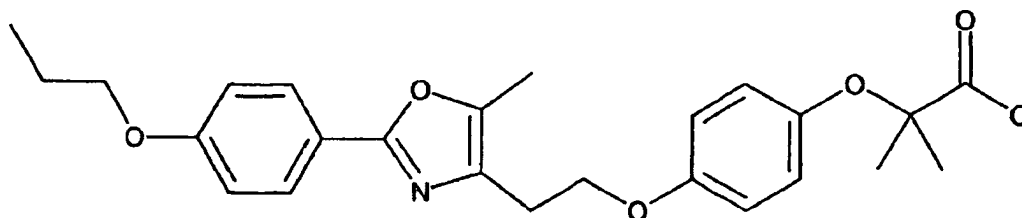
2-(4-(2-[2-(4-Isopropoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 exakte Masse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 440,2073, gefunden 440,2104.

Beispiel 20C

2-Methyl-2-(4-{2-[5-methyl-2-(4-propoxyphenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-propionsäure

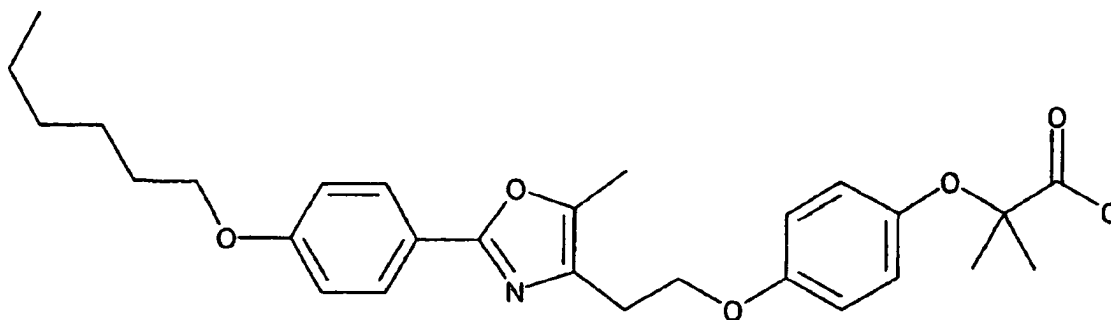


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83-7,80 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 4H), 6,73-6,71 (m, 2H), 4,09 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,89 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,88 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,43$ Hz).

HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 440,2073, gefunden 440,2047.

Beispiel 20D

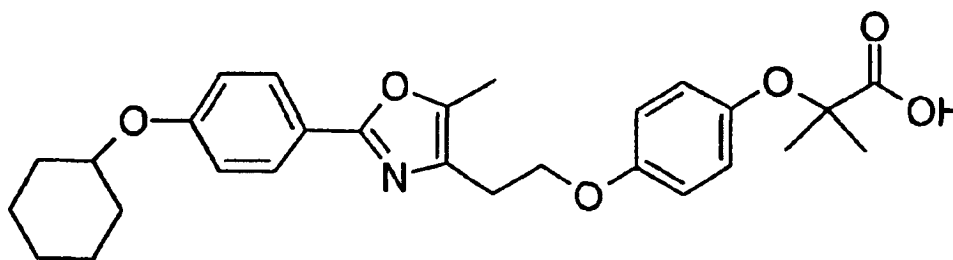
2-(4-{2-[2-(4-Hexyloxy-phenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



^1H 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), 1,431,35 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 4H), 0,88-0,71 (m, 3H). HRMS (ES^+) m/z exakte Masse berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ 482,2543, gefunden 482,2552

Beispiel 21

2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure



Schritt A: 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0196] Zu einer 0°C Lösung aus 2-(4-{2-[2-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (0,60 g, 1,41 mmol), Cyclohexanol (0,212 g, 2,11 mmol) und Triphenylphosphin (0,55 g, 2,10 mmol) in THF (18 ml) wird Diisopropylazodicarboxylat (0,43 g, 2,12 mmol) in THF (2 ml) gegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und unter N_2 für 18 h gerührt. Es wird Silicagel direkt zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Lösemittel wird im Vakuum zur Absorption des rohen Produkts auf dem Silicagel entfernt. Das rohe Produkt wird dann durch Blitzchromatographie (3/1 Hexan/EtOAc) unter Bildung von 0,339 g (47 %) an 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester gereinigt.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 (ESI) Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: Gefunden m/e 508,3 ($M+1$, 100 %).

Schritt B: 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure

[0197] Eine Lösung aus 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (0,339 g, 0,667 mmol) in Ethanol (40 ml) wird mit 5 N NaOH (0,8 ml) behandelt und die Reaktion wird am Rückfluss für 1 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Das entstehende Öl wird mit 1 N HCl angesäuert und mit EtOAc und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 0,304 g (95 %) an 2-(4-{2-[2-(4-Cyclohexyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-propionsäure entfernt.

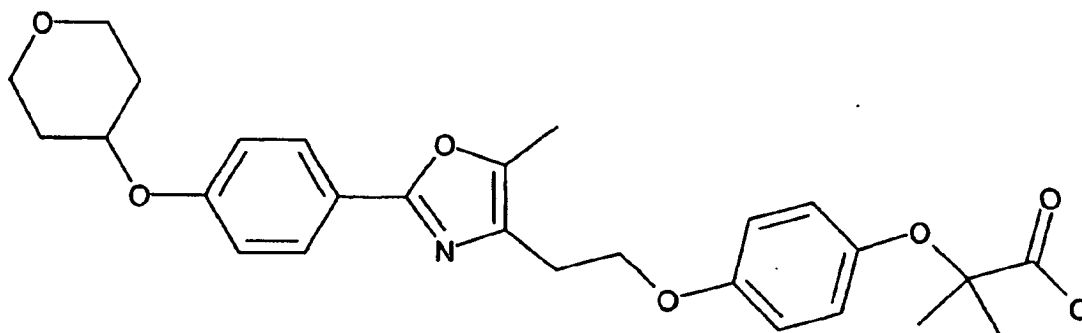
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,85 (m, 2H), 6,89-6,73 (m, 4H), 6,71 (d, 2H, $J = 9,28$ Hz), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,58-1,40 (m,

8H), 1,38-1,20 (m, 4H). HRMS (ES⁺) m/z exakte Masse berechnet für C₂₈H₃₄NO₆ 480,2386, gefunden 480,2381.

[0198] Die folgende Verbindung wird mittels Tetrahydro-2H-pyran-4-ol hergestellt:

Beispiel 21A

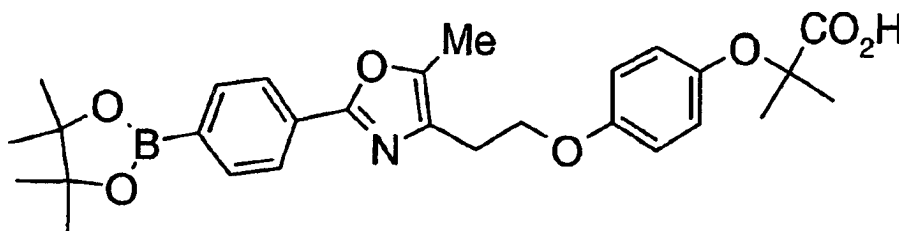
2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(tetrahydropyran-4-yloxy)phenyl]oxazol-4-yl}ethoxy)phenoxy]propionsäure



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 exakte Masse berechnet für C₂₇H₃₂NO₇ 482,2179, gefunden 482,2189.

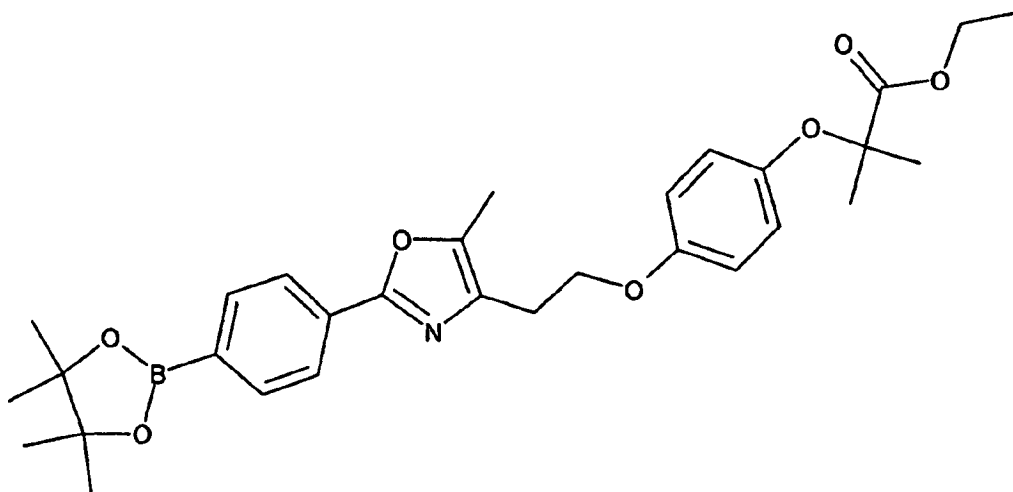
Beispiel 22

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]propionsäure



Schritt 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]propionsäureethylester



[0199] Ein Kolben, der mit 2-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenoxy)-2-methyl-prop-

onsäureethylester (3,00 g, 6,155 mmol), KOAc (1,81 g, 18,466 mmol), and Bis(pinacolato)dibor (1,87 g, 7,387 mmol) in DMSO (31,2 ml) beladen ist, wird mit N₂ dreimal gespült. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)komplex mit Dichlormethan (1:1) (905 mg, 1,108 mmol) wird dann zugegeben. Nach dem Rühren bei 80°C für 2 h wird die Reaktion durch HPLC überprüft. Das Produkt wird mit CH₂Cl₂ (60 ml) extrahiert und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (60 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O (50 ml) gewaschen, über NaCl getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Eine Blitzchromatographie mittels Hexan, 10 % EtOAc, 20 % EtOAc und dann 40 % EtOAc ergibt das Produkt in quantitativer Ausbeute:

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, 2H), 2,93 (t, 2H), 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)⁺.

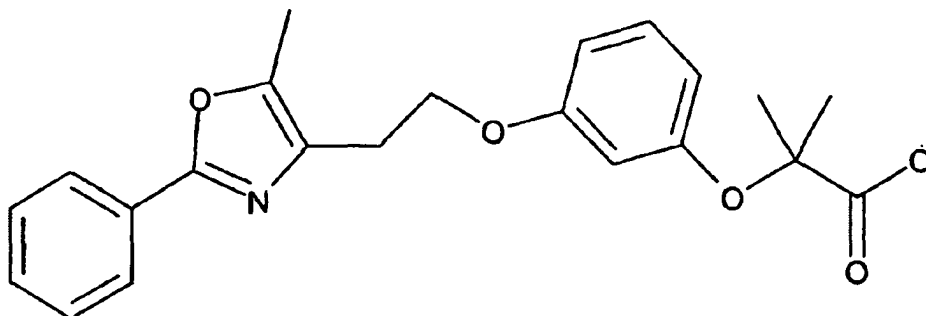
Schritt B: 2-Methyl-2-[4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-4-yl}ethoxy)phenoxy]propionsäure

[0200] Eine Probe aus 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]propionsäureethylester (55 mg, 0,103 mmol) wird in 10 ml EtOH mit 3 ml an 5 N NaOH gelöst. Dieses Gemisch kann bei 60°C für 1 h rühren. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann durch die tropfenweise Zugabe von 5 N HCl auf pH 2 angesäuert. Dieses saure Gemisch wird mit 10 ml H₂O verdünnt und dann mit CH₂Cl₂ (2 × 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über NaCl getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, was 49 mg (94 %) der gewünschten Säure ergibt.

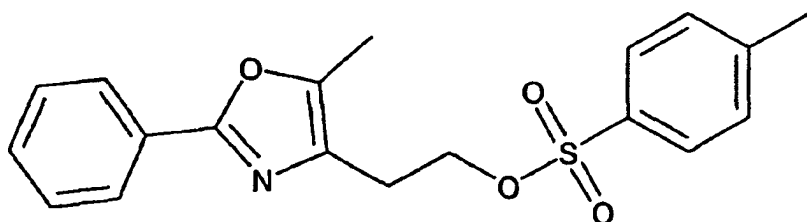
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 6,82 (d, 2 H), 6,74 (d, 2 H), 4,35 (t, 2 H), 3,25 (t, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,44 (s, 6 H), 1,32 (s, 12 H). MS (EI) 508,0 (M+H)⁺.

Beispiel 23

2-Methyl-2-[3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-upethoxy)phenoxy]propionsäure

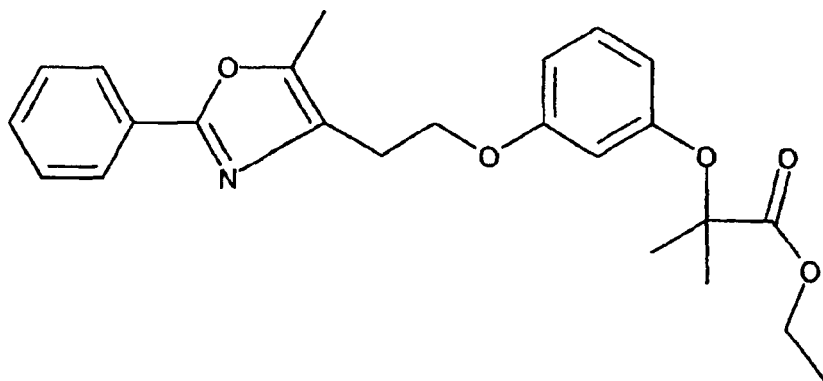


Schritt A: Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester



[0201] 2-Phenyl-5-methyl-4-oxazol-ethanol wird zu Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-upethylester gemäß dem in Beispiel 9, Schritt E, beschriebenen Verfahren, umgewandelt. (Smp 132-134°C).

Schritt B: 2-Methyl-2-{3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester



[0202] Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester (382 mg, 1,07 mmol) und 2-(3-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (Columbia University WO 97 31 530 A) (200 mg, 0,89 mmol) werden gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Bildung des Produkts (276 mg, 76 %) als ein farbloses Öl gekuppelt. $R_f = 0,59$ in 20 % EtOAc/Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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, 8,0 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

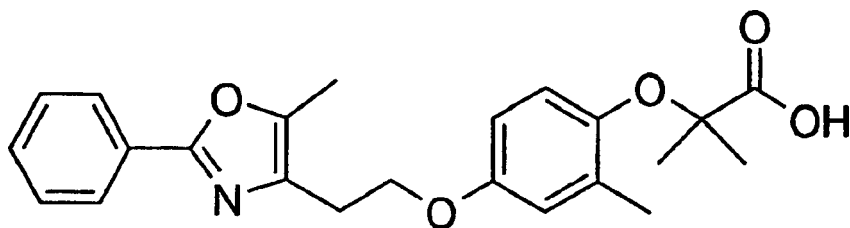
Schritt C: 2-Methyl-2-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure

[0203] 2-Methyl-2-{3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (276 mg) wird gemäß dem Verfahren in Beispiel 2 unter Bildung des Produkts (4,30 g, 99 %) als weißer Feststoff hydrolysiert. Smp 140-141°C. $R_f = 0,11$ in 60 % EtOAc/Hexan.

$^1\text{H NMR}$ (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 24

2-Methyl-2-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure



Schritt A: 2-(4-Benzoyloxy-2-formylphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester,

[0204] 5-Benzoyloxy-2-hydroxybenzaldehyd (T. Kappe, T. Witoszynskyj, Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339-346) (2,28 g, 10,0 mmol), Ethylbromisobutyrate (2,2 ml, 15 mmol) und Cäsiumcarbonat (3,26 g, 10,0 mmol) in trockenem DMF (25 ml) werden bei 80°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zwischen Wasser (30 ml) und Ether (75 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat (30 ml) rückextrahiert und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem braunen Öl konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (2,5:1) unter Bildung eines blaßgelben Feststoffs (3,04 g, 89 %) gereinigt. Smp 65°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 [$\text{M}+1$].

Schritt B: 2-(4-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0205] 2-Methyl-2-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure (9,00 g, 26,3

mmol) in Ethanol (250 ml) wird mit 5 % Pd/C (1,25 g) und Wasserstoff (60 psi, RT, über Nacht) behandelt. Zusätzliches 5 % Pd/C (1,25 g) wird zugegeben und die Reaktion wird für 6 h bei 40°C fortgesetzt. Das Gemisch wird filtriert und zu einem hellbraunen Öl (6,25 g) konzentriert. Dieses Öl enthält 9 Molprozent an 2-(4-Hydroxy-2-hydroxymethylphenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester.

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, 1 H, J = 3,4,8,8 Hz), 6,59 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 6,60 (brs, 1H).

Schritt C 2-Methyl-2-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester

[0206] Ein Gemisch aus 2-(4-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (4,50 g, 18,9 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A) (8,43 g, 23,6 mmol) und Cs₂CO₃ (7,68 g, 23,6 mmol) wird bei 55°C in DMF (45 ml) für 20 h erhitzt. Zusätzlicher Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (2,81 g, 7,86 mmol) und Cs₂CO₃ (2,56 g, 7,86 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei 55°C in DMF (45 ml) für 6 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (200 ml) und H₂O (100 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden weiter mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (6:1 bis 4:1) unter Bildung eines Öls (5,81 g, 73 %) gereinigt.

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, 1 H, J = 2,9,8,8 Hz), 6,65 (d, 1 H, J = 9,3 Hz), 6,69 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,98-8,00 (m, 2H). MS (ES) m/e 424,2 [M+1].

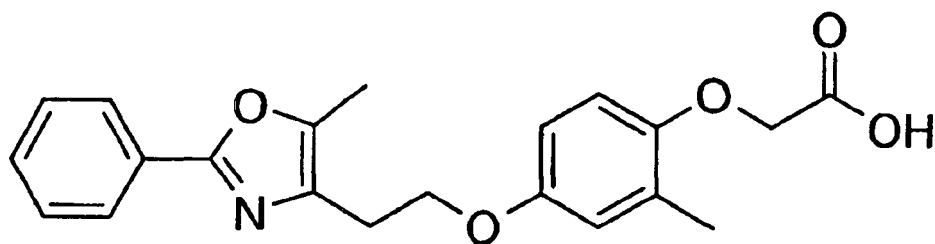
Schritt D: 2-Methyl-2-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäure

[0207] Eine Lösung aus 2-Methyl-2-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionsäureethylester (5,00 g, 11,8 mmol) in THF (30 ml) und MeOH (60 ml) wird mit 5 N wässrigem NaOH (20 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 1 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Eiswasser (20 ml) behandelt, mit 5 N wässrigem HCl (25 ml) angesäuert und mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und zu einem weißen Feststoff (4,46 g, 96 %) konzentriert. Smp 117°C.

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, 1 H, J = 3,4,8,8 Hz), 6,70 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 6,80 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,97-8,00 (m, 2H); MS (FIA) m/e 394,2 [M-1].

Beispiel 25

{2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure



Schritt A: (4-Benzyloxy-2-formylphenoxy)essigsäureethylester

[0208] (4-Benzyloxy-2-formylphenoxy)essigsäureethylester wird aus Ethylbromacetat gemäß dem in Beispiel 24, Schritt A, beschriebenen Verfahren, hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1 H, 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).

Schritt B: (4-Hydroxy-2-methylphenoxy)essigsäureethylester

[0209] (4-Benzyloxy-2-formylphenoxy)essigsäureethylester wird gemäß dem in Beispiel 24, Schritt B, beschriebenen Verfahren debenzyliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, 1 H, J = 2, 7, 8,5 Hz), 6,61 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 2, 9 Hz).

Schritt C {2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester

[0210] (4-Hydroxy-2-methylphenoxy)essigsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester werden wie in Beispiel 24, Schritt C, beschrieben, gekuppelt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, 3 H, 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).

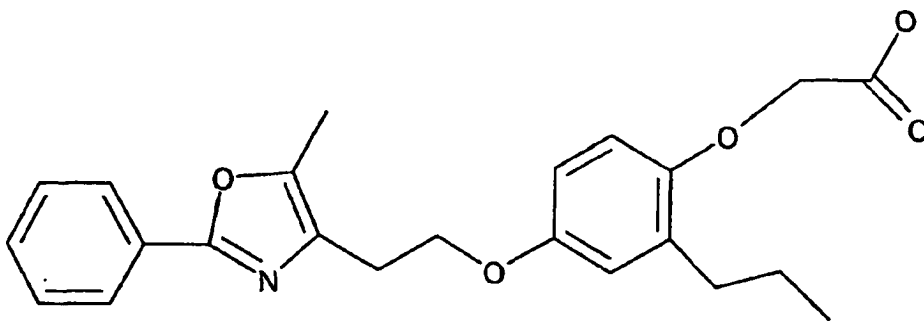
Schritt D: {2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure

[0211] {2-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester wird wie in Beispiel 24, Schritt D, beschrieben, hydrolysiert. Smp 133°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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, 1 H, J = 2, 9,9,0), 6,72 (d, 1 H, J = 8,8), 6,72 (d, 1 H, J = 2,9), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,98-8,03 (m, 2H); MS (FIA) m/e 368,2 (M+1).

Beispiel 26

{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}essigsäure



Schritt A: 4-Benzyloxy-2-propylphenol

[0212] 2-Allyl-4-benzyloxyphenol (WO 97 28 137 A1, A. D. Adams et al.) (5,00 g, 20,8 mmol) in Ethylacetat (40 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,25 g) und Wasserstoff (1 atm) bei Umgebungstemperatur für 18 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf einem Biotage Mitteldruckchromatographiesystem mittels einer 40 l Normalphasenkartusche gereinigt und mit 10 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (2,8 g, 56 %) eluiert. R_f = 0,33 (25 % EtOAc/Hexan).

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).

Schritt B: (4-Benzyloxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester

[0213] Eine Lösung aus 4-Benzyloxy-2-propylphenol (0,50 g, 1,94 mmol) in trockenem DMF (7 ml) wird in einem Eisbad gekühlt und mit NaH (0,15 g, 3,8 mmol, 60 % Öldispersion) behandelt. Das Eisbad wird entfernt, Ethylbromacetat (0,43 ml, 3,9 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird in ein Ölbad (T = 85°C) gegeben. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung (2×) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 10 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,62 g, 97 %) gereinigt.

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).

Schritt C: (4-Hydroxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester

[0214] Eine Lösung aus (4-Benzyloxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester (0,60 g, 1,83 mmol) in THF (15 ml) wird mit 5 % Pd/C (75 mg) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 24 h behandelt. Das

Gemisch wird filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 15 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,25 g, 57 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

Schritt D {4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}essigsäureethylester

[0215] Ein Gemisch aus (4-Hydroxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester (0,23 g, 0,965 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethylester (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A A) (0,41 g, 1,16 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,41 g, 1,25 mmol) wird bei 55°C in DMF (45 ml) für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, im Vakuum konzentriert und zwischen EtOAc (60 ml) und H_2O (40 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 15 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,25 g, 61 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (FIA) m/e 424 ($M+1$).

[0216] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren mittels Ethylbromisobutyrat in Schritt B hergestellt:

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethoxy)-2-propylphenoxy]propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (FIA) m/e 452 ($M+1$).

Schritt E: {4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-2-propylphenoxy}essigsäure

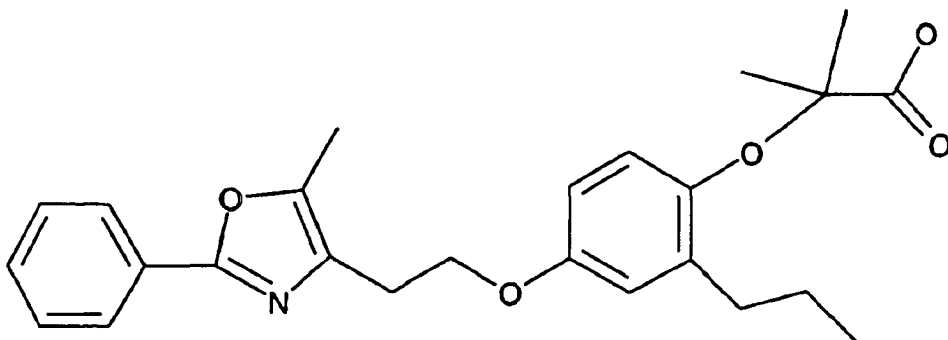
[0217] Eine Lösung aus 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionsäureethylester (0,21 g, 0,5 mmol) in MeOH (10 ml) wird mit 2,5 N wässrigem NaOH (1,2 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 1,5 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc (30 ml) und Wasser (30 ml) verdünnt und mit 5 N wässrigem HCl auf pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem weißen Feststoff (0,17 g, 86 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

[0218] Die folgende Verbindung wird ebenfalls aus dem entsprechenden Ester hergestellt:

Beispiel 26A

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionsäure

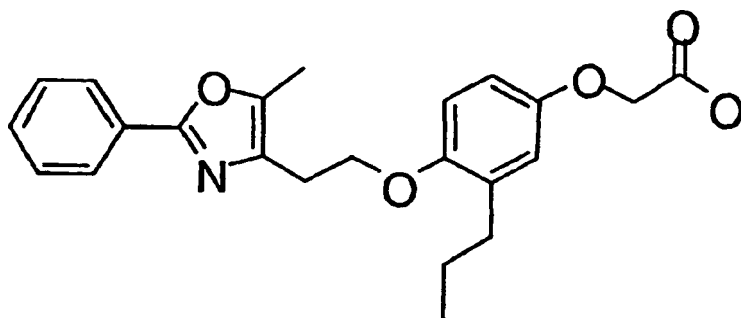


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,6

Hz, 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).

Beispiel 27

{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}essigsäure



Schritt A 4-[2-(4-Benzoyloxy-2-propylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol

[0219] Eine Lösung aus 4-Benzoyloxy-2-propylphenol (1,00 g, 4,13 mmol), 2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A) (0,84 g, 4,13 mmol) und Triphenylphosphin (1,41 g, 5,37 mmol) in THF (17 ml) wird tropfenweise bei Umgebungstemperatur mit Diisopropylazodicarboxylat (0,96 ml, 5,0 mmol) behandelt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert.

[0220] Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 10-15 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung des Produkts (1,2 g, 68 %) gereinigt.

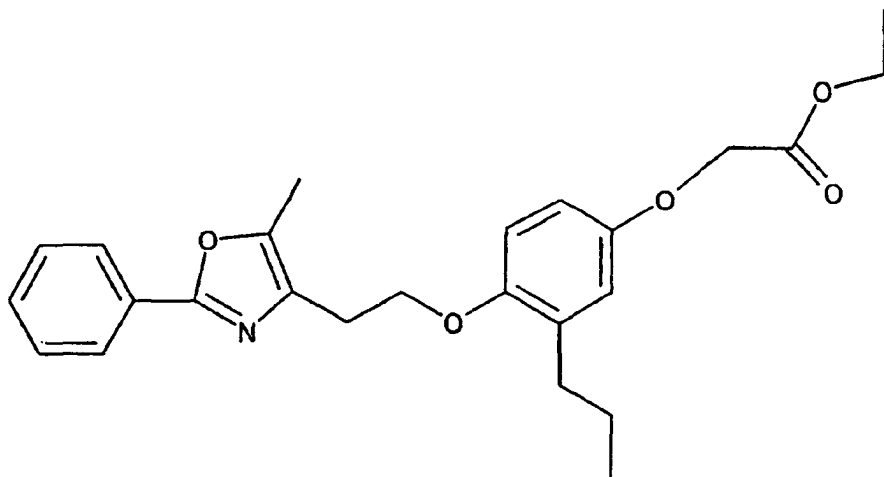
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 2H), 7,45-7,30 (m, 8H), 6,78-6,69 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,53 (q, J = 7 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). MS (FIA) m/e 428 (M+1).

Schritt B: 4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenol

[0221] Eine Lösung aus 4-[2-(4-Benzoyloxy-2-propylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol, (1,2 g, 2,8 mmol) in THF (50 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,15 g) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 18 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 15 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,74 g, 78 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 2H), 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H).

Schritt C {4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}essigsäureethylester



[0222] Eine Lösung aus 4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenol (0,37 g, 1,10 mmol) in trockenem DMF (4 ml) wird in einem Eisbad gekühlt und mit NaH (0,13 g, 3,3 mmol, 60 % Öldispersion) behan-

delt. Nach 10 min wird Ethylbromacetat (0,37 ml, 3,3 mmol) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird in ein Ölbad ($T = 85^{\circ}\text{C}$) gegeben. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen EtOAc (70 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 5 % Ethylacetat in Dichlormethan unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,34 g, 73 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

Schritt D {4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propylphenoxy}essigsäure

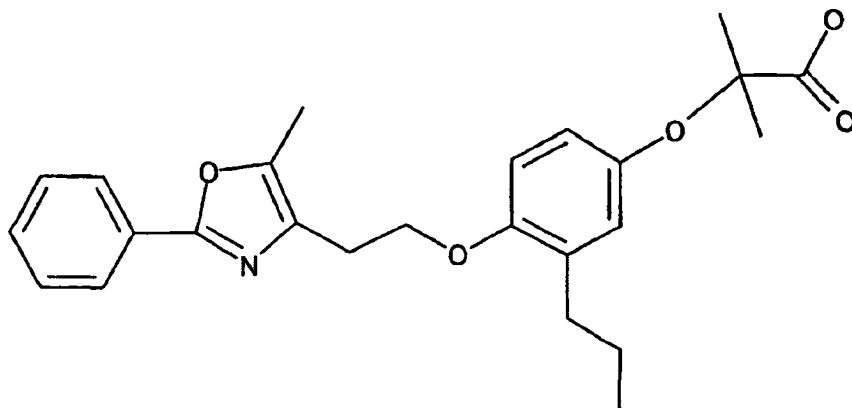
[0223] Eine Lösung aus {4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}essigsäureethylester (0,10 g, 0,24 mmol) in MeOH (5 ml) wird mit 2,5 N wässrigem NaOH (0,52 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 2 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc (40 ml) und Wasser (40 ml) verdünnt und mit 5 N wässrigem HCl auf $\text{pH} = 1$ angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,080 g, 86 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

[0224] Die folgende Verbindung wird ebenfalls durch dasselbe Verfahren mittels Ethylbromisobutyrat in Schritt C hergestellt:

Beispiel 27A

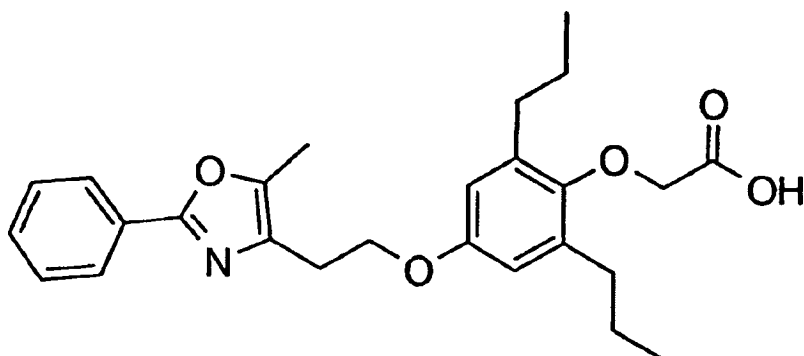
2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-propylphenoxy}propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

$R_f = 0,59$ (20 % MeOH/ CH_2Cl_2).

{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropylphenoxy}essigsäure



Schritt A 2-Allyl-1-allyloxy-4-benzyloxy-benzol

[0225] Ein Gemisch aus 2-Allyl-4-benzyloxyphenol (ER2-YYR-17) (35,56 g, 148 mmol), Allylbromid (21,5 g, 178 mmol), Cäsiumcarbonat (58 g, 178 mmol) und Methylethylketon (400 ml) wird unter Rühren in einem 1 l Rundbodenkolben am Rückfluss erhitzt. Nach 23 h wird die Reaktion gekühlt und konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser (500 ml) und EtOAc (400 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und zu einem hellbraunen Öl, 39,37 g (95 %) ERO-LKW-190A, konzentriert.

^1H NMR (CDCl_3) 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 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H). MS (ES) m/e 281 $[\text{M}+1]$.

Schritt B 2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenol

[0226] Ein Gemisch aus 2-Allyl-1-allyloxy-4-benzyloxy-benzol (5,45 g, 19,44 mmol) und N,N-Dimethylanilin (DMA) (5 ml) wird am Rückfluss für 5 h erhitzt. Die Reaktion wird gekühlt und 1 N H_2SO_4 (2×100 ml) wird zugegeben. Das Produkt wird in EtOAc (100 ml) extrahiert und mit 1 N H_2SO_4 (2×100 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und zu einem dunkelbraunen Öl, 5,45 g, konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie (300 g Silicagel/6 % EtOAc/Hexan) unter Bildung eines gelben Öls, 3,10 (57 %) gereinigt.

^1H NMR (CDCl_3) 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 $[\text{M}+1]$.

Schritt C (2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-essigsäureethylester

[0227] 2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenol (1,507 g, 5,37 mmol), Ethylbromacetat (0,89 ml, 8,0 mmol) und Cäsiumcarbonat (1,75 g, 5,37 mmol) in trockenem DMF (15 ml) werden bei 85°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen Wasser (25 ml) und Ethylacetat (75 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (25 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Öl (2,08 g, 105 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

[0228] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren hergestellt:

2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

^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).

Schritt D (4-Hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)-essigsäureethylester

[0229] (2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)essigsäureethylester (2,07 g, 5,65 mmol) in Ethanol (35 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,25 g) und Wasserstoff (60 psi, RT, 6 h) behandelt. Das Gemisch wird filtriert und zu einem viskosen farblosen Öl (1,21 g, 76 %) konzentriert.

^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).

[0230] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren hergestellt:

2-(4-Hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)-2-methylpropionsäureethylester: 623 mg (80 %).

Schritt E {4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2,6-dipropylphenoxy}-essigsäureethylester

[0231] Ein Gemisch aus (4-Hydroxy-2,6-dipropyl-phenoxy)essigsäureethylester (240 mg, 0,89 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A) (400 mg, 1,12 mmol) und Cs_2CO_3 (360 mg, 1,10 mmol) wird bei 55°C in DMF (5 ml) für 20 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (10 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (8:1 bis 6:1) unter Bildung eines Öls (244 mg, 59 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

[0232] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren hergestellt:

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy}-propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Schritt F {4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2,6-dipropylphenoxy}-essigsäure

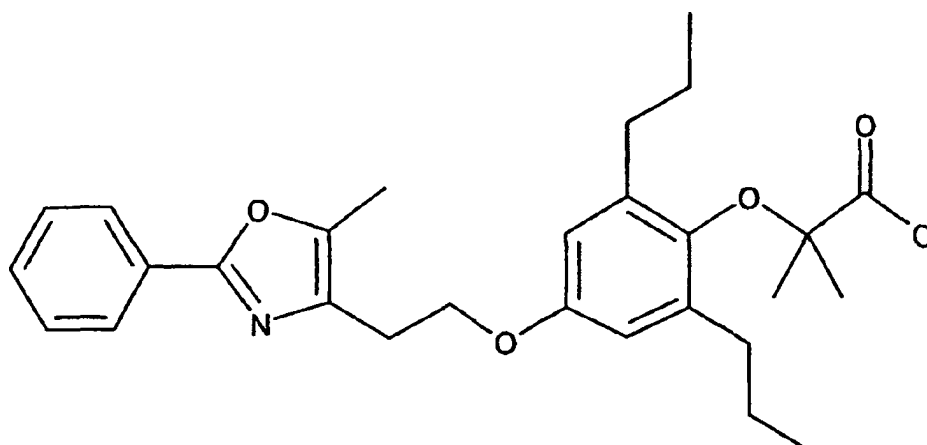
[0233] Eine Lösung aus {4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy}essigsäureethylester (244 mg, 0,524 mmol) in THF (3 ml) und MeOH (6 ml) wird mit 2,5 N wässrigem NaOH (2 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 2,5 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit Eiswasser (1 ml) behandelt und mit 5 N wässrigem HCl (2 ml) angesäuert. Das Gemisch mit CH_2Cl_2 (3 ml) wird auf eine Chem Elute Kartusche (5 g) überführt und mit CH_2Cl_2 (40 ml) eluiert. Der Eluent wird zu einem weißen Schaum (228 mg, 100 %) konzentriert.

^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 [M+1].

[0234] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren hydrolysiert.

Beispiel 28A

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2,6-dipropyl-phenoxy}-propionsäure

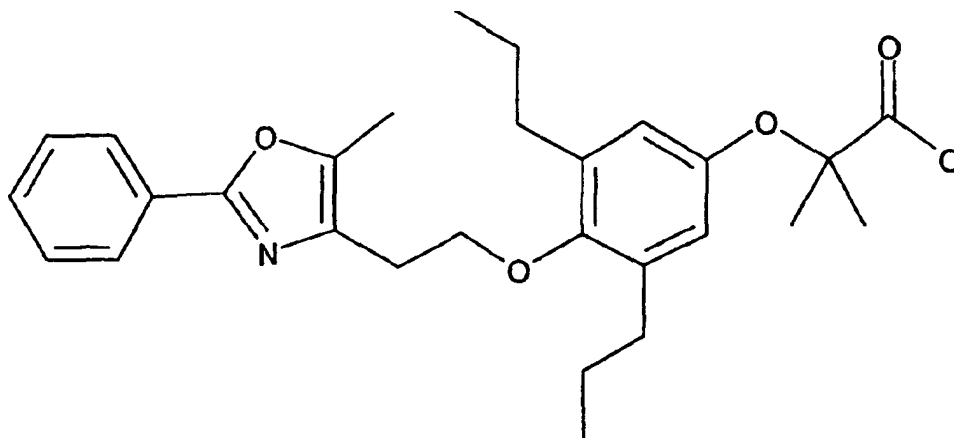


^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,86 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,28 (s, 6H), 1,51 (Sextet, 4H, J = 7,3 Hz), 2,34 (s,

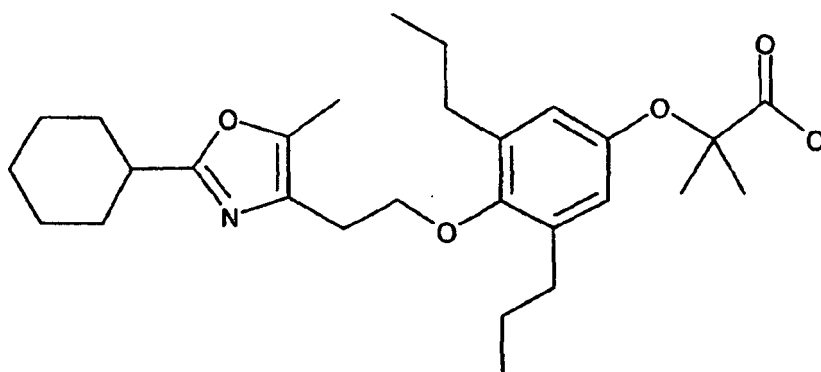
3H), 2,41-2,46 (m, 4H), 2,88 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,51 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,54 (s, 2H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H); MS (FIA) m/e 466,4 [M+1].

Beispiel 29

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-propionsäure



und 2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-2-methyl-propionsäure



Schritt A 4-[2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazol

[0235] Ein Gemisch aus 2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenol (520 mg, 1,85 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A) (828 mg, 2,32 mmol) und Cs_2CO_3 (604 mg, 1,85 mmol) wird bei 55°C in DMF (5 ml) für 20 h erhitzt. Zusätzlicher Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (300 mg, 0,839 mmol) und Cs_2CO_3 (200 mg, 0,614 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (40 ml) und H_2O (10 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (8:1) unter Bildung eines farblosen Öls (722 mg, 83 %) gereinigt.

^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).

Schritt B 4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropylphenol und 4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-Phenol

[0236] 4-[2-(2,6-Diallyl-4-benzyloxy-phenoxy)-ethyl]-5-methyl-2-phenyl-oxazol (722 mg, 1,54 mmol) in Ethanol (35 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,90 g) und Wasserstoff (60 psi, RT, 18 h) behandelt. Das Gemisch wird filtriert und zu einem viskosen farblosen Öl (377 mg, 76 %) als ein -1:1 Molgemisch der Titelverbindungen konzentriert.

^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), 2,372,45 (m, 4H), 2,82-2,88 (m, 1H), 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 (brs,

2H), 7,38-7,42 (m, 1,5H), 7,98-8,00 (m, 1H).

Schritt C 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-propionsäureethyl-ester und 2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropylphenoxy}-2-methyl-propionsäureethyl-ester

[0237] Ein Gemisch aus 4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-3,5-dipropyl-Phenol und 4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-Phenol (377 mg, 0,993 mmol), Ethylbromisobutyrate (0,29 ml, 2,0 mmol) und Cs_2CO_3 (326 mg, 1,00 mmol) wird bei 55°C in DMF (5 ml) für 16 h erhitzt. Zusätzlicher Bromester (0,29 ml) und Cs_2CO_3 (326 mg) werden zugegeben und das Gemisch wird für 7 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (10 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (100:0 bis 5:1) unter Bildung eines farblosen Öls (450 mg, 92 %), einem -1:1 molaren Verhältnis der Titelverbindungen gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,88 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (2t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,2-1,4 (m, 1,5H), 1,45-1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,781,82 (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).

Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-propionsäure und 2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropylphenoxy}-2-methyl-propionsäure

[0238] Eine Lösung aus 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}propionsäureethylester und 2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester (450 mg, 0,966 mmol) in THF (5 ml) und MeOH (12 ml) wird mit 2 N wässrigem NaOH (3 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 2 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit 5 N wässrigem HCl (1 ml) angesäuert und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (5 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen (10 ml), getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem farblosen Öl (450 mg) konzentriert. Das Gemisch wird mittels HPLC unter Bildung der Titelverbindungen als weißer Schaum getrennt.

Beispiel 29A

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-propionsäure

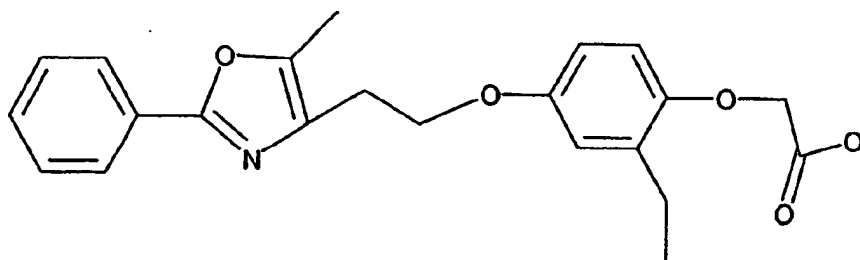
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz), 1,51 (s, 6H), 1,51 (Sextet, 4H, $J = 7, 8$ Hz), 2,39 (s, 3H), 2,42-2,46 (m, 4H), 2,96 (t, 2H, $J = 6, 4$ Hz), 3,96 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,57 (s, 2H), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,98-8,01 (m, 2H).

Beispiel 298: 2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-3,5-dipropyl-phenoxy}-2-methyl-propionsäure (482878)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Beispiel 30

{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethoxy)]phenoxy}essigsäure



Schritt A: 4-Benzyloxy-2-vinylphenol

[0239] Zu einem flammengetrockneten 500 ml Dreihalskolben unter einer Argonatmosphäre wird Methyltriphenylphosphoniumbromid (43,8 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (120 ml), gefolgt von der tropfenweisen Zugabe aus n-Butyllithium (21,9 ml, 35,04 mmol) gegeben. Das dunkelrote Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 1 h gerührt. Als nächstes wird 5-Benzyloxy-2-hydroxybenzaldehyd (2,0 g, 8,76 mmol) (Acta. Chem. Scand., Ser. B, B40 (5), 400-401, (1986) gefolgt von der Zugabe von wasserfreiem Dichlormethan (40 ml) zugegeben. Das Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen EtOAc und Wasser (jeweils 500 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (500 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird mittels des Biotage Blitzelutions Chromatographiesystems mittels einer 65 M Normalphasenkartusche unter Flution mit 15 % EtOAc/Hexan unter Bildung eines gelben Feststoffs (1,75 g, 88 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Schritt B (4-Benzyloxy-2-vinylphenoxy)essigsäureethylester

[0240] 4-Benzyloxy-2-vinylphenol (0,40 g, 1,77 mmol) wird in wasserfreiem DMF (4 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe von Ethylbromacetat (0,29 ml, 2,65 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,75 g, 2,30 mmol). Das Gemisch wird dann für 18 h (55°C) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der rohe Rückstand wird zwischen EtOAc (70 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung von 0,56 g (100 %) eines gelben Feststoffs entfernt.

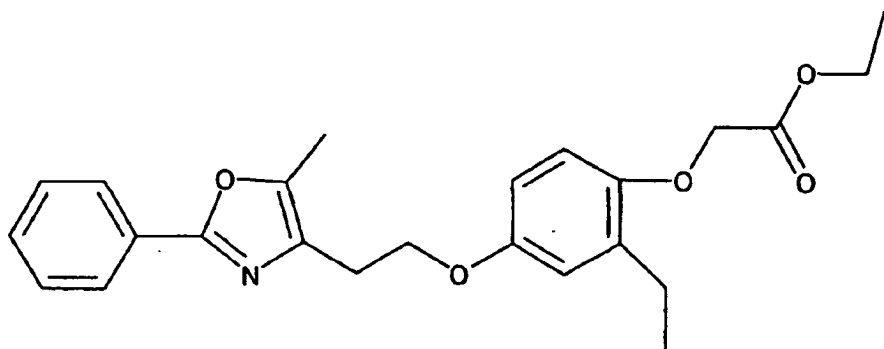
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,31 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 17,1$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 11, 2,1,5$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (FIA) m/e 313 (M+1).

Schritt C (2-Ethyl-4-hydroxyphenoxy)essigsäureethylester

[0241] Eine Lösung aus (4-Benzyloxy-2-vinylphenoxy)essigsäureethylester (0,55 g, 1,77 mmol) in Ethanol (15 ml) wird mit 5 % Pd/C (70 mg) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 18 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und im Vakuum unter Bildung eines hellbraunen Öls (0,31 g, 77 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Schritt D {2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester



[0242] Ein Gemisch aus (2-Ethyl-4-hydroxyphenoxy)essigsäureethylester (0,29 g, 1,29 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (0,55 g, 1,55 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,55 g, 1,7 mmol) in wasserfreiem DMF (4 ml) wird für 18 h (55°C) erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc (100 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das mittels Radialchromatographie unter Flution mit 10-15 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 0,24 g (38 %) als weißer Feststoff gereinigt wird.

^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, $J = 7,5$ 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).

[0243] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

2-{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (FIA) m/e 438 ($M+1$).

{2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 6,1$ 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 ($M+1$).

2-{2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]essigsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 1,5$ 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]propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 6H), 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}essigsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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-methylpropionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (dd, $J = 8,3, 2,0$ 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, 8H), 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 466 ($M+1$).

2-{2-Cyclohexyl methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester

MS (ES) m/e 506,3 ($M+1$).

2-{4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-2-cyclohexylmethyl-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester

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-propionsäureethylester

MS (ES) m/e 582,3 (M+1).

2-{2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

2-{2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester

MS (ES) m/e 512,4 (M+1).

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}propionsäureethylester

MS (ES) m/e 515 (M+1).

2-4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

MS (ES) m/e 520 (M+1).

2-{4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

MS (ES) m/e 590 (M+1)

2-{4-[2-(2-Biphenyl-3-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

MS (ES) m/e 590 (M+1).

Schritt E {2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure

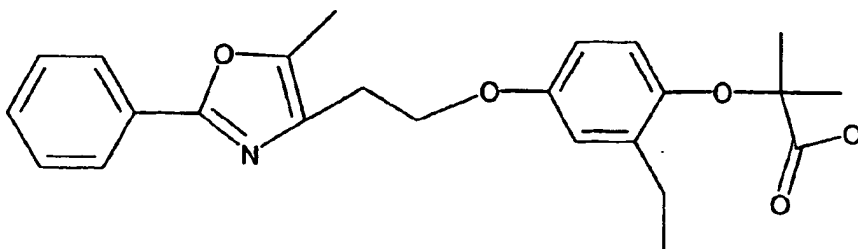
[0244] Eine Lösung aus {2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester (0,22 g, 0,54 mmol) in Ethanol (10 ml) wird mit 2,5 N wässrigem NaOH (0,4 ml) behandelt und bei 55°C für 2 h erhitzt. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und fast zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird dann mit EtOAc (40 ml) und Wasser (20 ml) verdünnt und mit 1 N wässrigem HCl auf pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem weißen Feststoff (0,18 g, 87 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

[0245] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls aus ihren entsprechenden Estern hergestellt:

Beispiel 30A

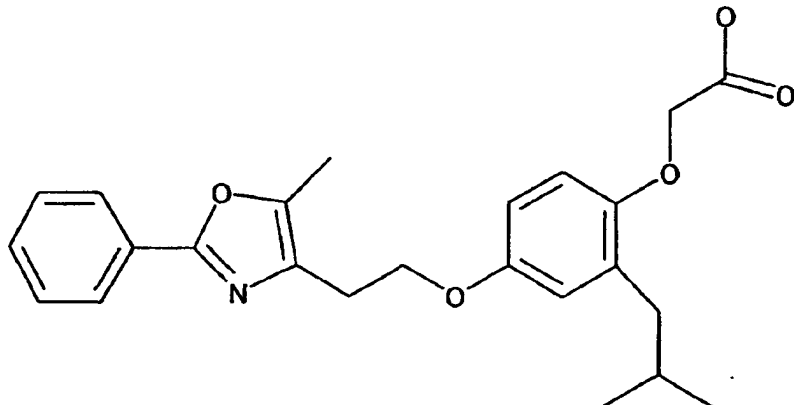
2-{2-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (HA) m/e 410 ($M+1$).

Beispiel 306

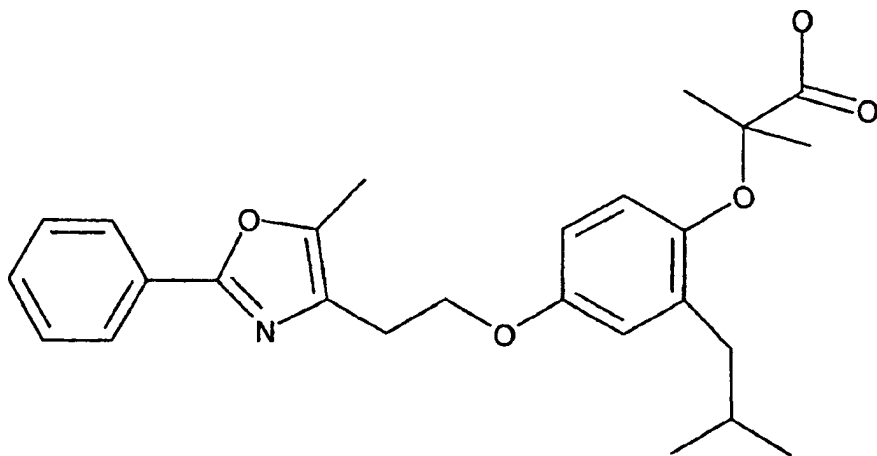
{2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 1 H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS (ES) m/e 410 ($M+1$).

Beispiel 30C

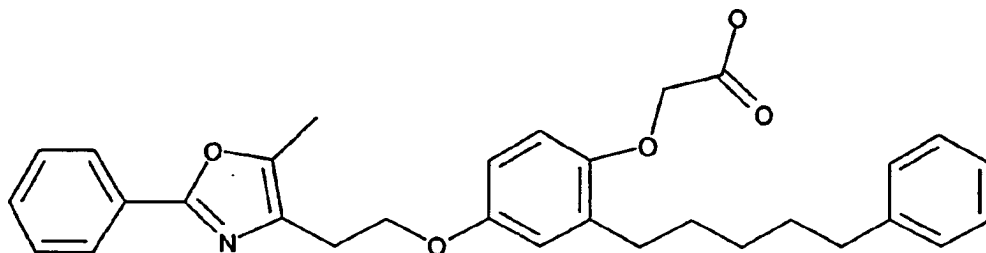
2-{2-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 1 H), 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 ($M+1$).

Beispiel 30D

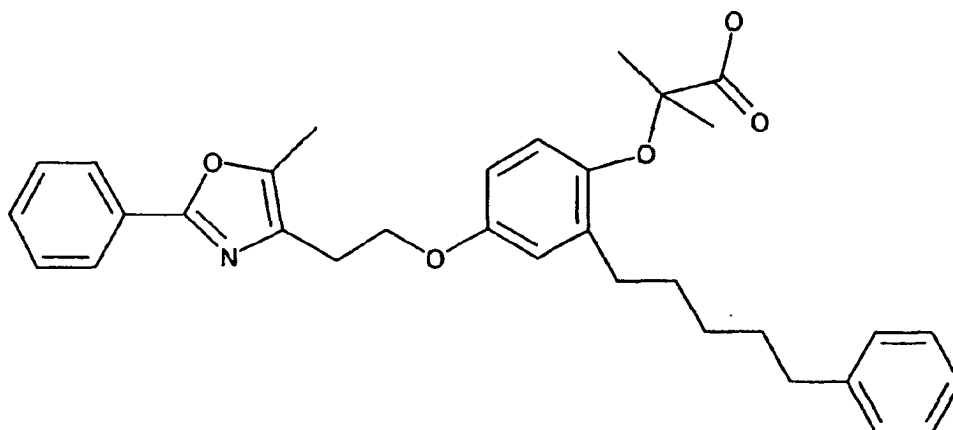
[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]essigsäure



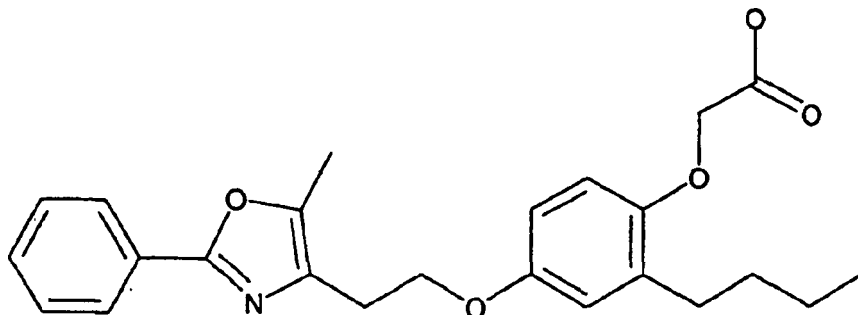
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (dd, $J = 7,8, 2,9$ Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,9, 2,9$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 2H). MS (ES) m/e 500 ($M+1$).

Beispiel 30E

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(5-phenylpentyl)phenoxy]propionsäure



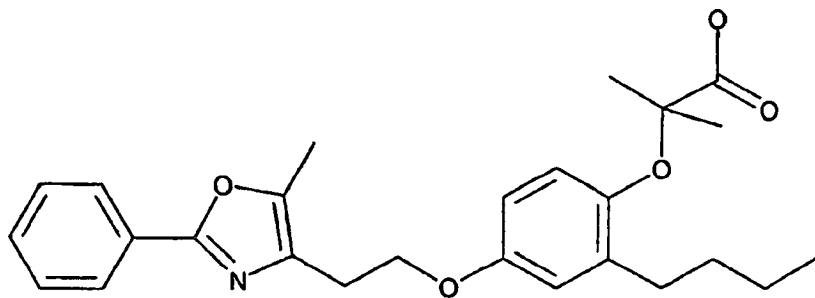
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (dd, $J = 8,3, 2,9$ Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 8H), 1,23-1,33 (m, 2H). MS (ES) m/e 528 ($M+1$).

[0246] Beispiel 30F {2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure

^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, $J = 8,3$ 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 ($M+1$).

Beispiel 30G

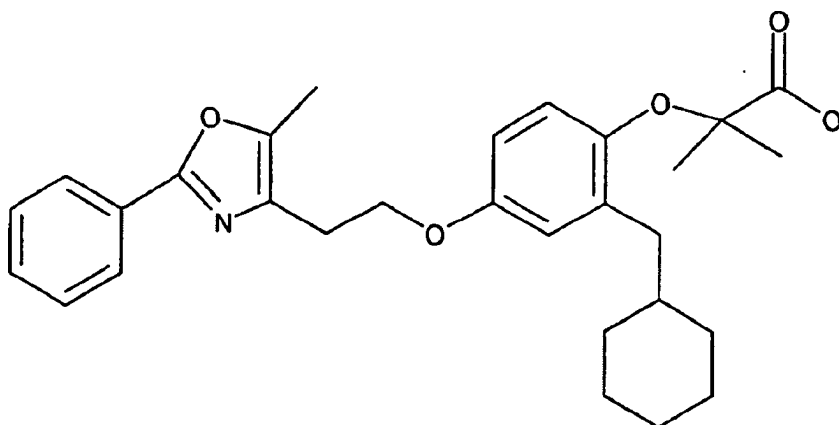
2-[2-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy]-2-methylpropionsäure



^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 ($M+1$).

Beispiel 30H

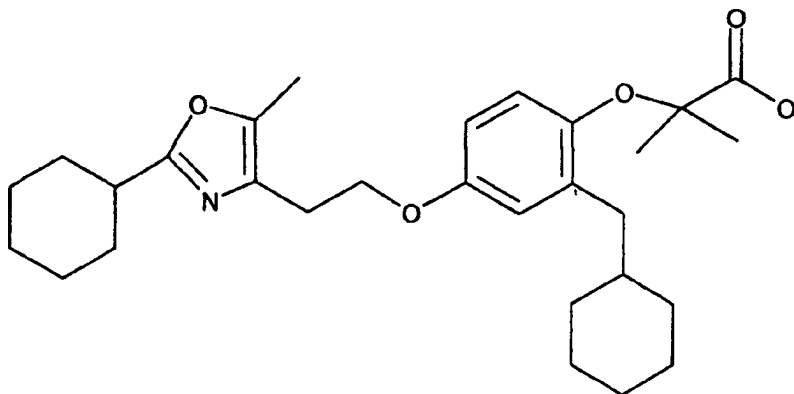
2-[2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]-2-methyl-propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 3H), 6,73 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (d, 1 H, $J = 3,4$ 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 ($M+1$).

Beispiel 30I

2-[2-Cyclohexylmethyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

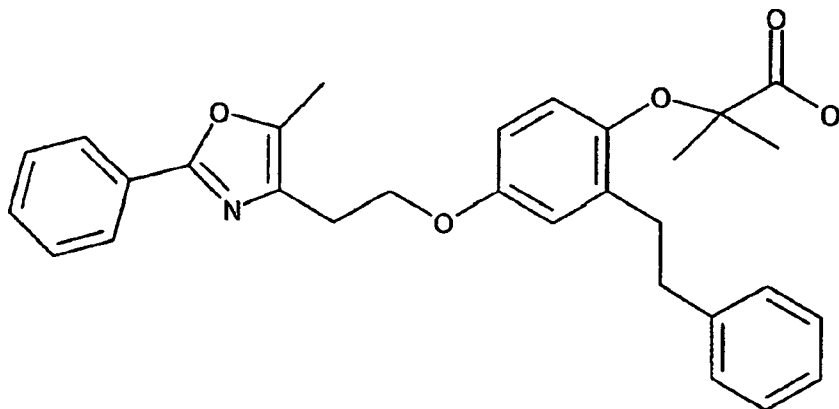


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,57 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,9$

Hz), 4,11 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,39 (d, 2H, 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).

Beispiel 30J

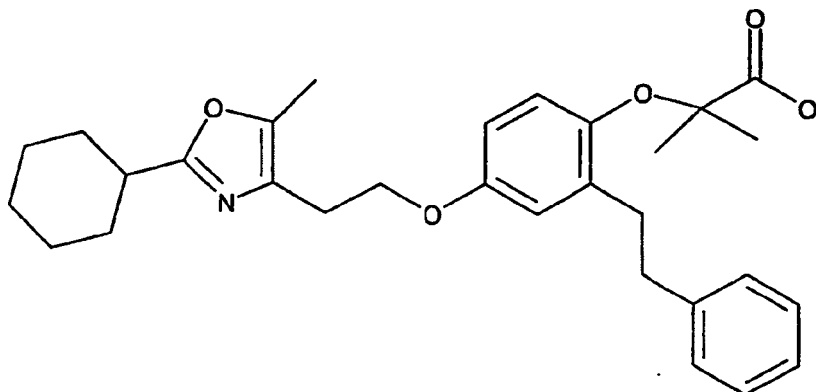
2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Beispiel 30K

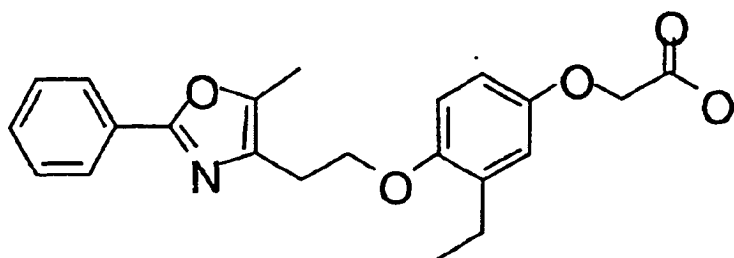
2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-phenethylphenoxy}-2-methylpropionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Beispiel 31

{3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure



Schritt A: 4-[2-(4-Benzyloxy-2-vinylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol

[0247] Ein Gemisch aus 4-Benzyloxy-2-vinylphenol (0,88 g, 3,89 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethylester (1,67 g, 4,67 mmol) und Cäsiumcarbonat (1,65 g, 5,06 mmol) in wasserfreiem DMF (8 ml) wird für 18 h bei 55°C erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc (100 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das mittels des Biotage Blitzelute Chromatographiesystems mittels einer 40 l Normalphasenkartusche unter Flution mit 10-15 % EtOAc/Hexan unter Bildung eines weißen Feststoffs (1,35 g, 84 %) gereinigt wird.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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^+).

Schritt B: 3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

[0248] Eine Lösung aus 4-[2-(4-Benzyloxy-2-vinylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol (1,30 g, 3,16 mmol) in Ethanol (100 ml) wird mit 5 % Pd/C (160 mg) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 18 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und im Vakuum unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,65 g, 64 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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: Berechnet = 324,1599. Gefunden = 324,1597.

Schritt C: {3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester

[0249] Ein Gemisch aus 3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol (0,29 g, 0,90 mmol), Ethylbromacetat (0,25 ml, 2,25 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,45 g, 1,38 mmol) in wasserfreiem DMF (4 ml) wird für 24 h bei 55°C erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc (50 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das mittels Radialchromatographie unter Flution mit 2 % EtOAc/ MeCl_2 unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,25 g, 68 %) gereinigt wird.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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), 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 ($M+1$).

[0250] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt.

2-{3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

^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 ($M+1$).

{3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester

^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, 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-methylpropionsäureethylester

^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]essigsäureethylester

^1H NMR (400 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, $J = 8,8$ 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).

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

{3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 Hz, 3H). MS (ES) m/e 438 (M+1).

2-{3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 2H), 1,32-1,25 (m, 5H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ES) m/e 466 (M+1).

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-phenethylphenoxy]propionsäureethylester

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 5,9 Hz, 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 = 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-methylpropionsäureethylester

^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, 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).

2-[4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

MS (ES) m/e 416,3 (M+1).

Schritt D: {3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure

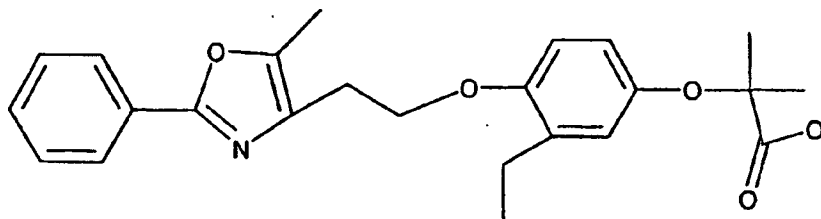
[0251] Eine Lösung aus {3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäureethylester (0,23 g, 0,57 mmol) in Ethanol (10 ml) wird mit 2,5 N wässrigem NaOH (1,1 ml) behandelt und für 2 h bei 55°C erhitzt. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und fast zur Trockne herunterkonzentriert. Der Rückstand wird dann mit EtOAc (40 ml) und Wasser (20 ml) verdünnt und mit 1 N wässrigem HCl auf pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,18 g, 81 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

[0252] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls aus ihren entsprechenden Estern hergestellt:

Beispiel 31A

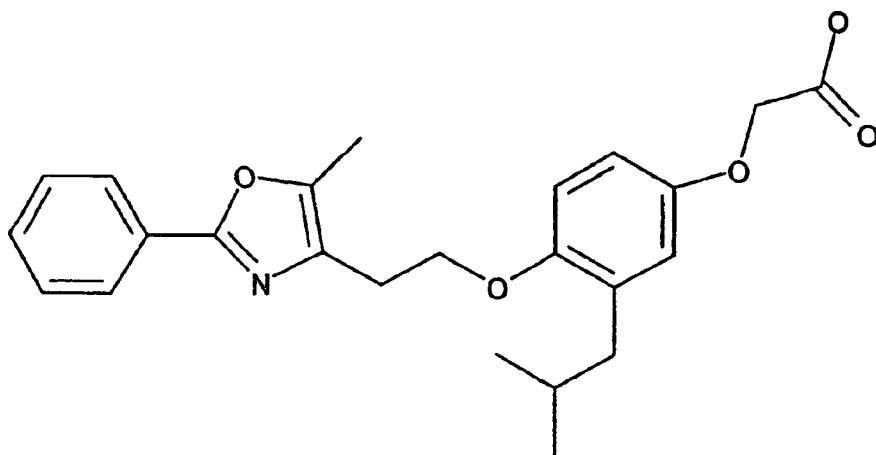
2-{3-Ethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



^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 ($M+1$).

Beispiel 31 B

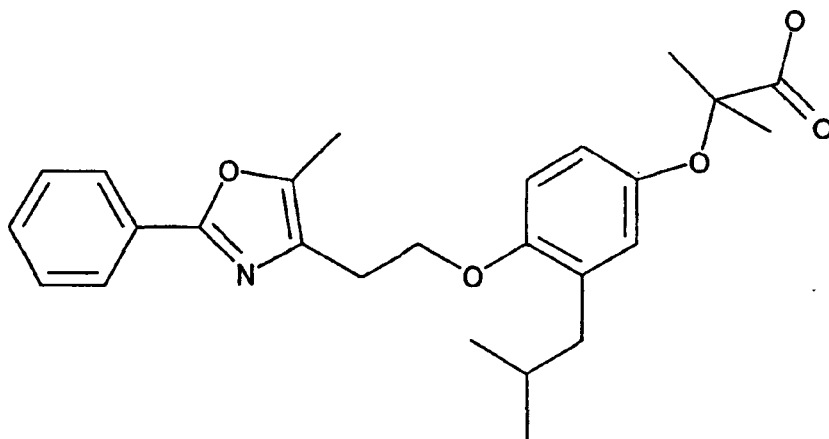
{3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure



^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, $J = 6,4$ 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 ($M+1$).

Beispiel 31C

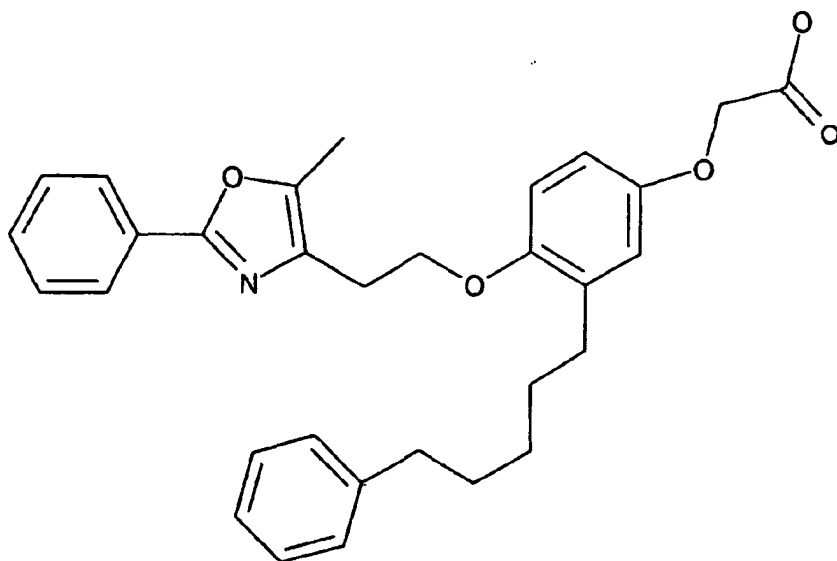
2-{3-Isobutyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



^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 ($M+1$).

Beispiel 31D

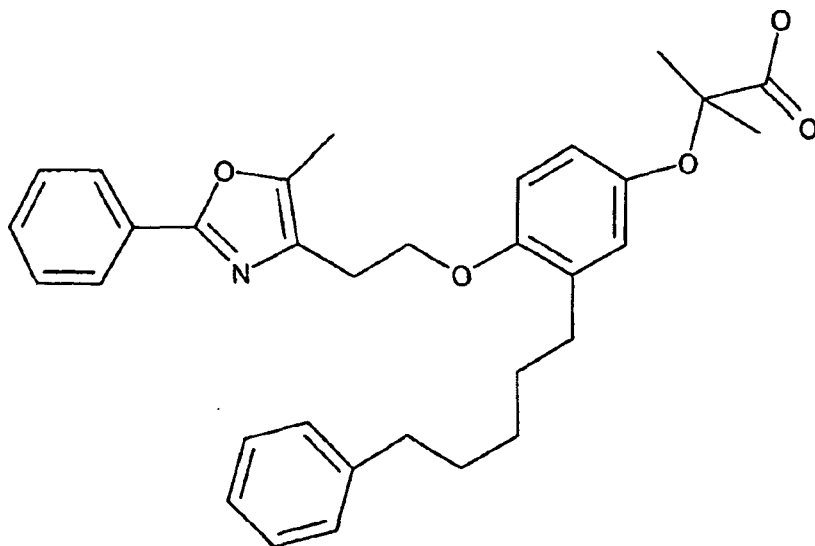
[4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]essigsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (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, 1 H), 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 ($M+1$).

Beispiel 31 E

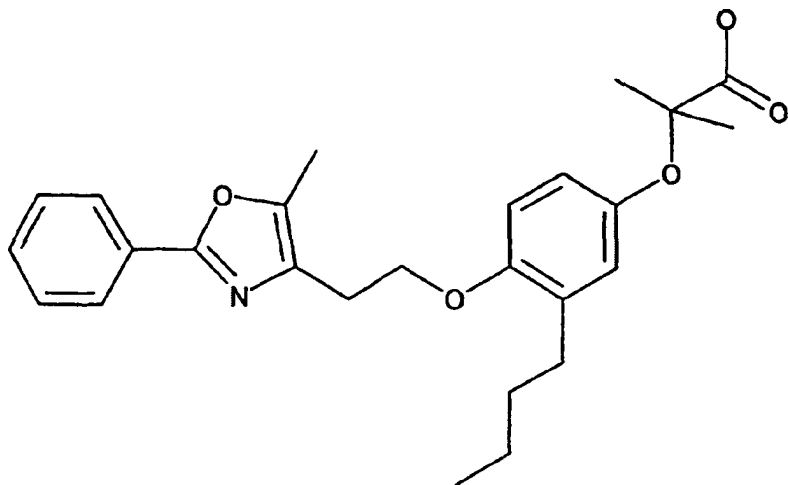
2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-(5-phenylpentyl)phenoxy]propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (dd, $J = 7,3, 4$ 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 ($M+1$).

Beispiel 31F

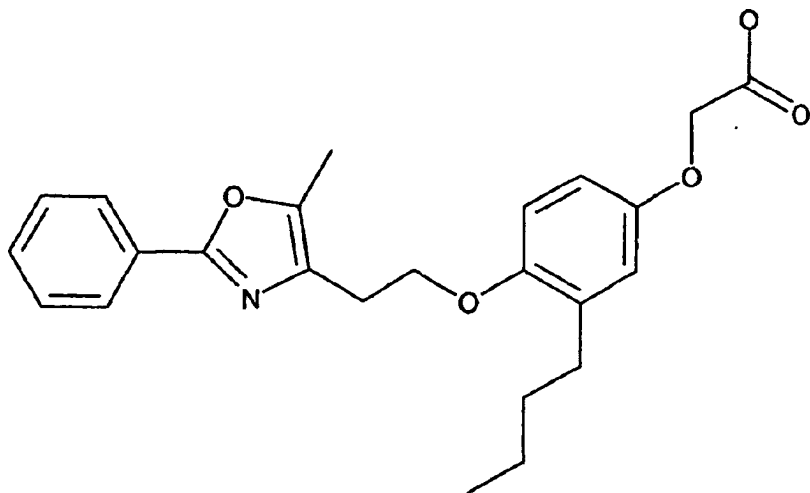
2-{3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 7,6$ 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 ($M+1$).

Beispiel 31G

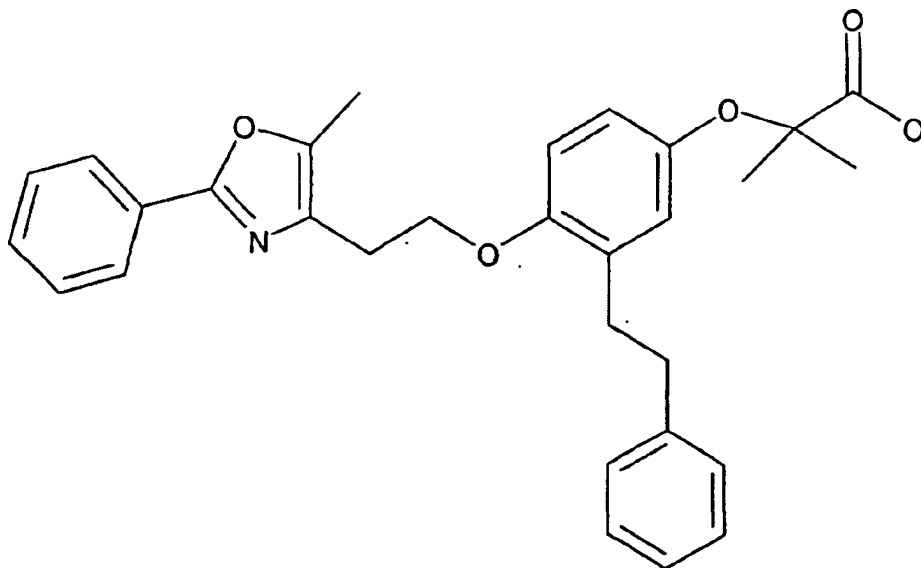
{3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}essigsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 7,8$ 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 ($M+1$).

Beispiel 31H

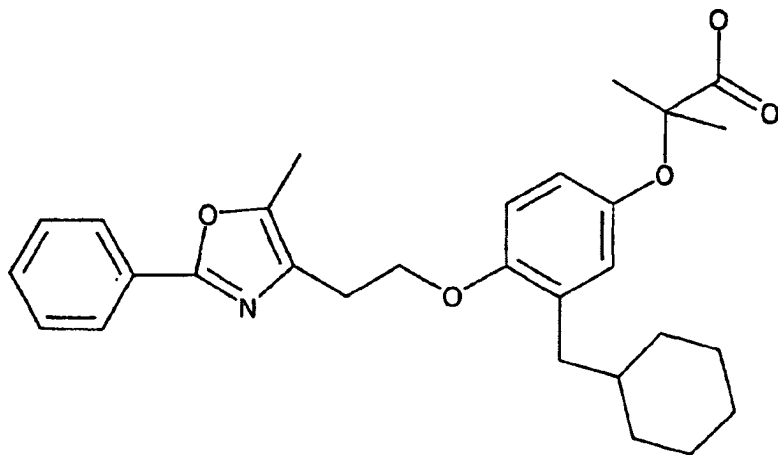
2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-phenethylphenoxy}propionsäure)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

Beispiel 31I

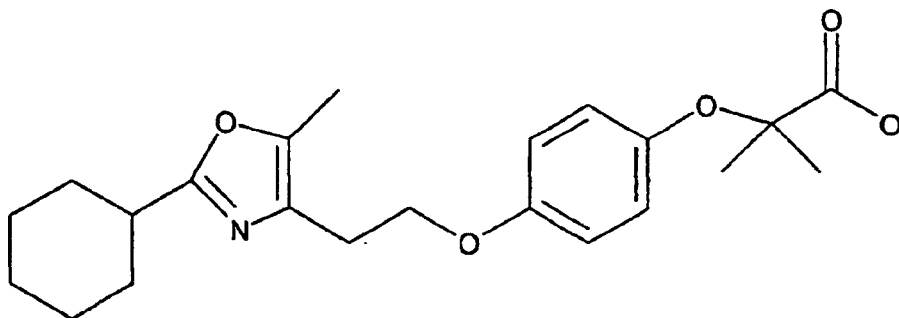
2-{3-Cyclohexylmethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,98-0,82 (m, 2H). MS (ES) m/e 478 ($M+1$).

Beispiel 31J

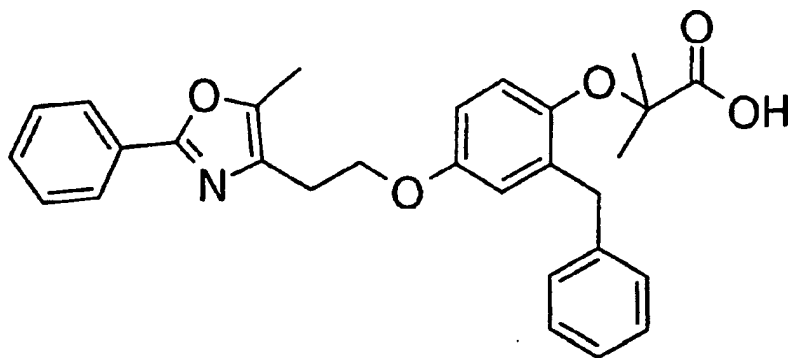
2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methyl-propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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), 1,211,39 (m, 3H). MS (ES) m/e 388,4 ($M+1$).

Beispiel 32

2-{2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



Schritt A: 4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)phenol

[0253] Eine Lösung aus Phenol (T. Kappe, T. Witoszynskyj, Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339-346) (1,14 g, 5,00 mmol) in THF (15 ml) wird in einem Trockeneis/Acetonbad gekühlt und tropfenweise mit Phenyllithium (7,5 ml, 13,5 mmol, 1,8 M in Cyclohexan/Ethylether 70/30) behandelt. Das Reaktionsgemisch kann sich schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmen. Nach 18 h wird die Reaktion mit wässriger gesättigter NH_4Cl Lösung (1 ml) gestoppt und zwischen EtOAc (50 ml) und 1 N HCl (20 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (75 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem braunen Öl (2,3 g) konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (3:1 bis 2:1) unter Bildung eines blaßgelben Öls (1,42 g, 93 %) gereinigt.

^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 [$M-1$].

Schritt B: 2-[4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0254] 4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)-Phenol (690 mg, 2,25 mmol) und Cs_2CO_3 (734 mg, 2,25 mmol) in DMF (7 ml) wird mit Ethylbromisobutyrate (0,66 ml, 4,5 mmol) behandelt und bei 55°C für 16 h erhitzt. Zusätzlicher Bromester (0,40 ml, 1,23 mmol) und Cs_2CO_3 (400 mg, 1,23 mmol) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 40 h erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (10 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat unter Bildung eines blaßgelben Öls (615 mg, 65 %) gereinigt.

^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).

Schritt C: 2-(2-Benzyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0255] Eine Lösung aus 2-[4-Benzyl-2-(hydroxy-phenyl-methyl)phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester (1,67 g, 3,97 mmol maximal) in Ethanol (50 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,42 g) und Wasserstoff (60 psi, RT, 18 h) behandelt. Das Gemisch wird filtriert und zu einem viskosen farblosen Öl (1,15 g, 91 %) konzentriert.

^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 $[M+1]$.

Schritt D: 2-{2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

[0256] Ein Gemisch aus 2-(2-Benzyl-4-hydroxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (1,14 g, 3,63 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (Japan Tobacco Inc WO 95 18 125 A) (1,68 g, 4,71 mmol) und Cs_2CO_3 (1,77 g, 5,45 mmol) wird bei 55°C in DMF (10 ml) für 72 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und zwischen EtOAc (30 ml) und H_2O (10 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan:Ethylacetat (8:1) unter Eildung eines Öls (1,2 g, 66 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 $[M+1]$.

[0257] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren hergestellt:

2-{2-Benzyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenoxy}-2-methyl-propionsäureethylester MS (ES) m/e 506 $(M+1)$.

Schritt E: 2-{2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

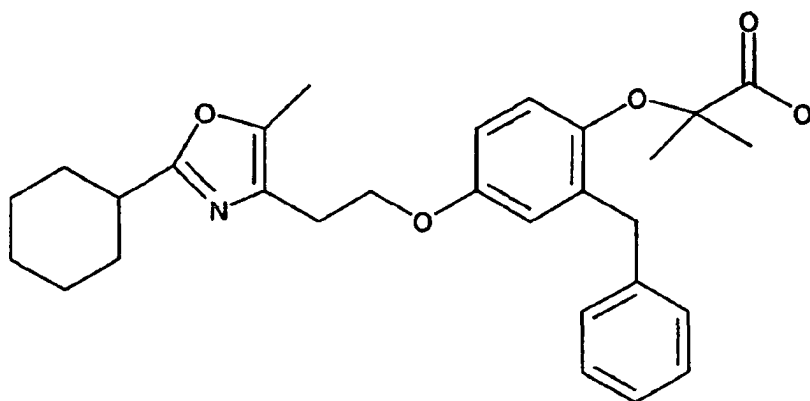
[0258] Eine Lösung aus 2-{2-Benzyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester (1,15 g, 2,30 mmol) in THF (15 ml) und MeOH (30 ml) wird mit 2,5 N wässrigem Na-OH (10 ml) behandelt. Die Lösung wird bei 55°C für 2 h erhitzt, auf Umgebungstemperatur gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit 5 N wässrigem HCl (5 ml) angesäuert und zwischen EtOAc (125 ml) und H_2O (25 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem farblosen Öl (1,1 g, 100 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 $[M+1]$.

[0259] Die folgende Verbindung wird durch dasselbe Verfahren aus ihren entsprechenden Estern hergestellt:

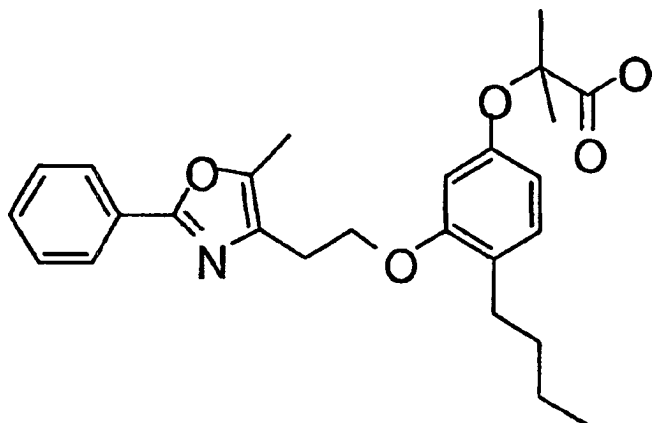
Beispiel 32A

2-{2-Benzyl-4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methyl-propionsäure



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (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 $(M+1)$.

2-{4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure



Schritt A: 5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenol

[0260] Zu einem 500 ml flammengetrockneten Dreihalskolben wird unter einer Argonatmosphäre N-Propyltriphenylphosphoniumbromid (12,66 g, 32,85 mmol), das in wasserfreiem THF (85 ml) gelöst ist, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von N-Butyllithium (16,4 ml, 26,24 mmol) gegeben. Das dunkelrote Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 1 h 15 min gerührt. Als nächstes wird 4-Benzyloxy-2-hydroxybenzaldehyd (1,5 g, 6,57 mmol) (Synth. Commun., 26 (3), 593-601, (1996)) gefolgt von der Zugabe von wasserfreiem Dichlormethan (27 ml) zugegeben. Das Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen EtOAc und Wasser (500 ml jeweils) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird mittels eines Biotage Flash Flute Chromatographiesystems mittels einer 65 M Normalphasenkartusche, unter Flution mit 15 % EtOAc/Hex unter Bildung eines gelben Feststoffs (1,50 g, 90 %) gereinigt. ^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 ($M+1$).

Schritt B: 4-[2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol

[0261] Ein Gemisch aus 5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenol (0,090 g, 0,35 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (0,164 g, 0,46 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,173 g, 0,53 mmol) in wasserfreiem DMF (0,5 ml) wird für 18 h bei 55°C erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc (60 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das mittels Radialchromatographie unter Flution mit 5 % EtOAc/Hex unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,11 g, 72 %) gereinigt wird. ^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).

Schritt C: 4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol

[0262] Eine Lösung aus 4-[2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-phenyloxazol (0,15 g, 0,34 mmol) in Ethanol (10 ml) wird mit 5 % Pd/C (30 mg) unter einem Ballon, der Wasserstoff enthält bei Umgebungstemperatur für 24 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und im Vakuum unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,12 g, quantitativ) konzentriert. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Schritt D 2-{4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

[0263] Ein Gemisch aus 4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenol (0,11 g, 0,313 mmol),

Ethylbromisobutyrat (0,18 ml, 1,25 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,41 g, 1,25 mmol) in wasserfreiem DMF (2 ml) wird für 18 h bei 55°C erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc (50 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt, das mittels Radialchromatographie unter Flution mit 5-15 % EtOAc/Hex unter Bildung eines gelben Öls (0,12 g, 68 %) gereinigt wird.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 7,6$ 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 ($M+1$).

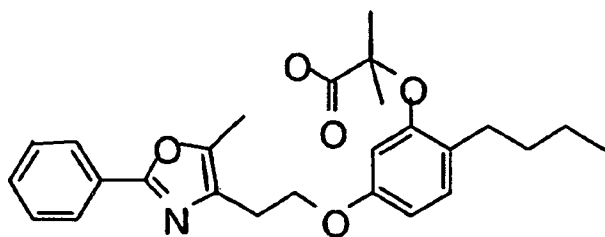
Schritt E: 2-{4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

[0264] Eine Lösung aus 2-{4-Butyl-3-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester (0,12 g, 0,258 mmol) in Ethanol (3 ml) wird mit 2 N wässrigem NaOH (0,64 ml) behandelt und bei 55°C für 8 h erhitzt. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und zur Trockne herunterkonzentriert. Der Rückstand wird dann mit EtOAc (25 ml) und Wasser (20 ml) verdünnt und mit 1 N wässrigem HCl auf pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,10 g, 88 % konzentriert).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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, 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 ($M+1$).

Beispiel 34

2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure (507310)



Schritt A: 2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

[0265] 5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenol (0,70 g, 2,75 mmol) wird in wasserfreiem DMF (12 ml) gelöst und durch die Zugabe von Ethylbromisobutyrat (1,62 ml, 11,0 mmol) und Cäsiumcarbonat (3,58 g, 11,0 mmol) gelöst. Das Gemisch wird dann für 18 h (55°C) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der rohe Rückstand wird zwischen EtOAc (70 ml) und Wasser (40 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum entfernt. Der rohe Rückstand wird mittels Radialchromatographie unter Flution mit 5 % EtOAc/Hex unter Bildung von 0,77 g (76 %) eines farblosen Öls gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

Schritt B 2-(2-Butyl-5-hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

[0266] Eine Lösung aus 2-(5-Benzyloxy-2-but-1-enylphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (0,76 g, 2,06 mmol) in Ethanol (50 ml) wird mit 5 % Pd/C (0,10 g) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 6 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und im Vakuum unter Bildung eines farblosen Öls (0,52 g, 90 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 ($M+1$).

Schritt C: 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

[0267] Das folgende Beispiel veranschaulicht das allgemeine Verfahren zur parallelen Synthese von Analoga, die das DynaVac Karussell verwenden. Zu einem 50 ml Glasröhrchen mit einem Schraubverschluss und Stickstoffeinlaß werden 2-(2-Butyl-5-hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (0,050 g, 0,178 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (0,067 g, 0,187 mmol) und pulverisiertes Kaliumcarbonat (0,050 g, 0,36 mmol) in 1 ml absolutem Ethanol gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 18 h erhitzt. Eine MS Analyse der Reaktion zeigt, daß sich der 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester gebildet hat. MS (ES) m/e 466 (M+1). Als nächstes werden 0,4 ml an 5 N Natriumhydroxid zugegeben und die Reaktion wird für 3 h bei 55°C erhitzt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit 1 ml an 5 N Chlorwasserstoffsäure und 1 ml Dichlormethan behandelt und in eine 3 ml Chem Flute Säule zur Entfernung der wässrigen Phase gegossen. Die Säule wird mit zusätzlichem Dichlormethan eluiert, bis keine UV Aktivität auf der Säule verbleibt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Der rohe Rückstand wird durch Masse-bestimmte Umkehrphasen HPLC unter Bildung von 0,038 g (49 %) an 2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure gereinigt.

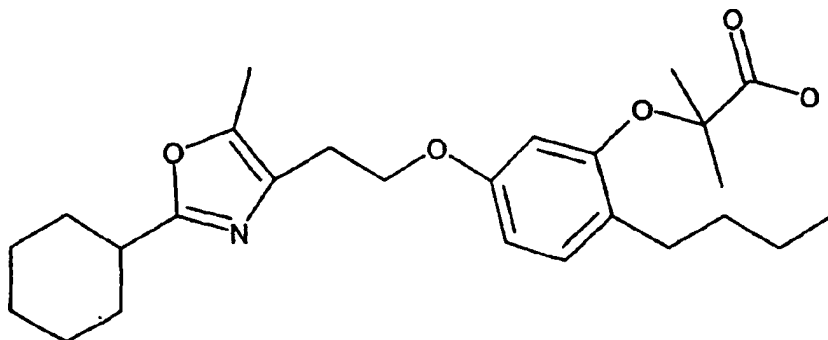
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (dd, J = 6,4,2,4 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 5, 9,2,4 Hz, 3H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2, 4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8, 3,2,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7, 3 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7, 3 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,53 (Quintet, J = 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).

[0268] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester MS (ES) m/e 472 (M+1)

Beispiel 34A

2-{2-Butyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

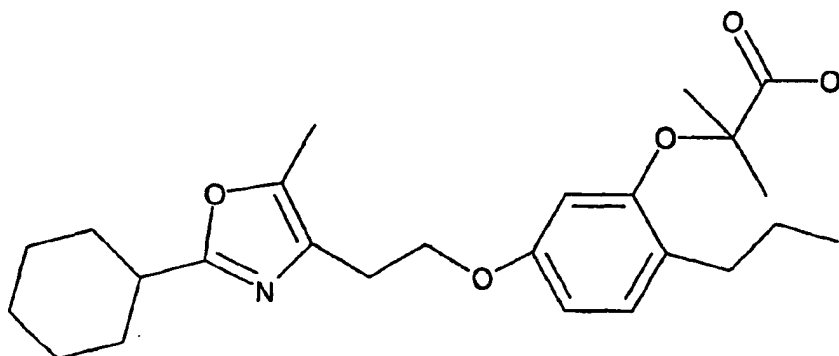


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 10H), 1,37-1,25 (m, 5H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES) m/e 444 (M+1).

2-{5-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}-2-methylpropionsäureethylester MS (ES) m/e 558 (M+1).

Beispiel 34B

2-{5-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-ynethoxy)]-2-propylphenoxy}-2-methylpropionsäure

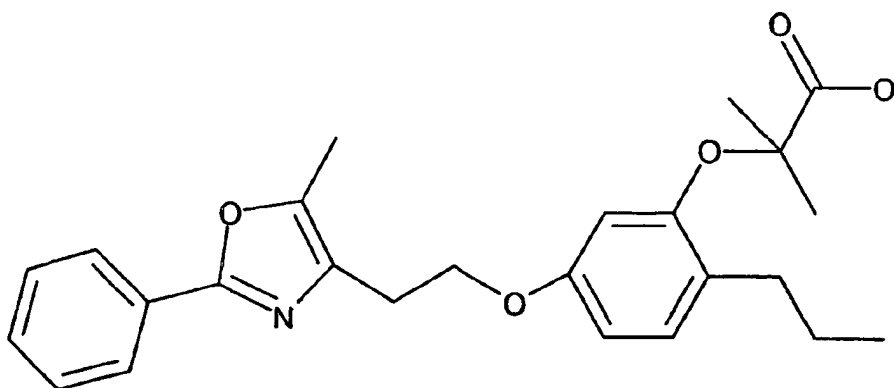


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 9H), 1,43-1,26 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 430 ($M+1$).

2-Methyl-2-{5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)]-2-propylphenoxy}propionsäureethylster MS (ES) m/e 452 ($M+1$).

Beispiel 34C

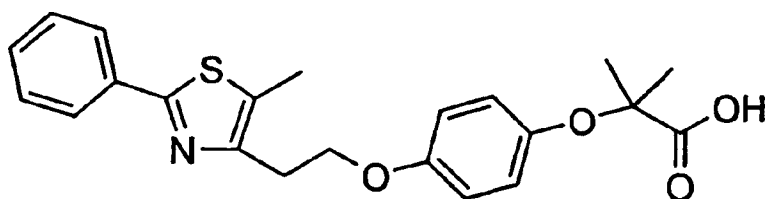
2-Methyl-2-{5-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-propylphenoxy}propionsäure



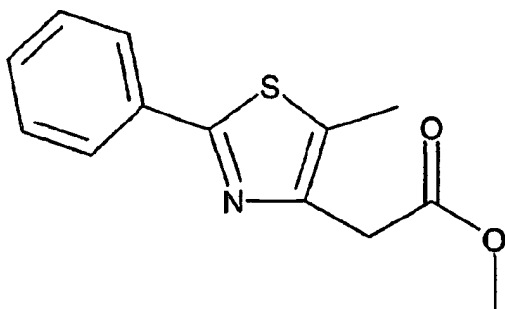
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,58 (Sextet, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 424 ($M+1$).

Beispiel 35

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethoxy]phenoxy}-2-methyl-propionsäure



Schritt A: (5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)essigsäuremethylester



[0269] Thiobenzamid (7,3 g) in Toluol wird am Rückfluss für 1 h in einem Kolben erhitzt, der mit einer Dean-Stark-Falle ausgestattet ist. Nachdem 1,2 ml Wasser erhalten wurden, werden das trockene Thioamid (6,0 g, 28 mmol) und 4-Brom-3-oxo-pentansäuremethylester (9,0 g, 43 mmol) in Toluol (200 ml) für 3 h erhitzt. Die gekühlte Reaktion wird konzentriert und durch Blitzchromatographie (400 g Silicagel, 15 % EtOAc/Hexan, dann 20 % EtOAc/Hexan) gereinigt. Die Fraktionen, die das reine Produkt enthalten werden unter Bildung von 3,53 g (39 %) Ester als gelbes Öl konzentriert. ^1H NMR (CDCl_3) δ 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 (M+H).

Schritt B 2-(5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)ethanol

[0270] Gemäß dem allgemeinen Verfahren von Collins et al., J. Med. Chem. 41 5037-5054 (1998), wird eine THF (100 ml) Lösung aus 2-(5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-essigsäuremethylester (3,5 g, 16 mmol) auf 0°C gekühlt und 1 M LiAlH_4 (16 ml, 16 mmol) wird langsam zugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 45 min zeigt die TLC (15 % EtOAc/Hexan) dass der gesamte Ausgangsester verbraucht ist. Die Reaktion wird gekühlt und vorsichtig mit 4 ml Wasser, 2,6 ml an 5 N NaOH und 2 ml Wasser gestoppt. Der hellbraune Feststoff wird filtriert und unter Bildung von 3,29 g des rohen Produkts getrocknet. Eine Umkristallisation (60 ml Toluol) ergibt 2,36 g (50 %) Alkohol als hellbraunes Öl:

^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).

Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-ylethoxy)]phenoxy}-propionsäureethylester

[0271] Wie in Beispiel 9, Teil E, beschrieben, wird 2-(5-Methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)-ethanol (2,0 g, 6,77 mmol) in das Tosylatderivat, 2,87 g (94 %), mit einem rohen Produkt (MS (m/e) 375 (MH)) umgewandelt und ohne weitere Reinigung verwendet. Ein Gemisch aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenylthiazol-4-yl)ethylester (2,8 g, 6,2 mmol), Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,5 mmol) und Phenol (1,0 g, 4,4 mmol) in DMF (100 ml) wird für 18 h bei 55°C erwärmt. Die Reaktion wird zwischen EtOAc/Wasser aufgeteilt. Die organische Lösung wird ein zweites Mal mit Wasser gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4). Nach der Konzentration werden 3,2 g des rohen Produkts erhalten. Eine Reinigung durch Blitzsäulenchromatographie (15 % EtOAc/Hexan) ergibt 420 mg (19 %) des Esters als farbloses Öl:

Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)ethylester, 90 % als weißes halbfestes Material:

^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-ylethoxy)]phenoxy}propionsäureethylester 19 % Ausbeute als farbloses Öl.

^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), 6,78-6,88 (m, 4H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,87-7,94 (m, 2H). MS (m/e) 426 (M+H).

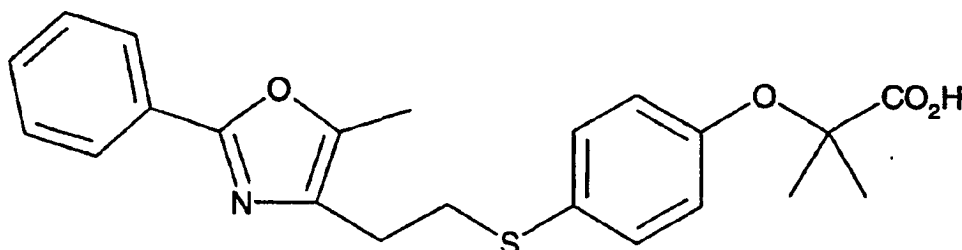
Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-thiazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methyl-propionsäure

[0272] Ein Probe des Esters (400 mg, 0,8 mmol) wird in EtOH (15 ml) gelöst und 5 N NaOH (5 ml) wird zugegeben. Die Reaktion wird bei 40°C für 1,5 h erwärmt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Nach der Entfernung von einigem EtOH wird die Reaktion mit HCl angesäuert. Nach dem Rühren in einem Eisbad für 1 h wird der gelbe Feststoff gesammelt und unter Bildung von 328 mg (76 %) Ausbeute als blaßgelber Feststoff getrocknet. Smp 163,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) 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).

Beispiel 36

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethylsulfanyl)]phenoxy}propionsäure



Schritt A: 2-(4-Dimethylthiocarbamoyloxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0273] Eine DMF (100 ml) Lösung aus 2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (15,2 g, 67,7 mmol) und DABCO (15,2 g, 135,5 mmol) wird tropfenweise mit N,N-Dimethylthiocarbamoylchlorid (16,7 g, 135,5 mmol) in 20 ml DMF über 15 min versetzt. Die Reaktion wird bei RT für 18 h gerührt und dann mit Wasser gestoppt. Die Reaktion wird zwischen Wasser (1 l) und EtOAc (500 ml) aufgeteilt und die organische Phase wird mit 1 N HCl (500 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO_4) und der Konzentration wird das rohe Produkt als hellbraunes Öl erhalten. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (15 % EtOAc/Hexan) das Produkt (15,8 g, 75 %) als blaßgelbes Öl:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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.

Schritt B: 2-(4-Dimethylcarbamoylsulfanyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0274] Reiner (2-(4-Dimethylthiocarbamoyloxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (15 g, 48,2 mmol) wird bei 200°C für 1 h erhitzt. Eine TLC (20 % EtOAc/Hexan) zeigt, daß keine Reaktion stattgefunden hat. Die Temperatur wird für 30 min auf 240°C erhöht. Gemäß TLC ist das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht und keine signifikante Zersetzung hat stattgefunden. Eine Reinigung durch Kurzsäule (20 % EtOAc/Hexan) gefolgt von der präparativen HPLC ergibt das Produkt (2,6 g) als blaßgelbes Öl:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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.

Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethylsulfanyl)]phenoxy}propionsäureethylester

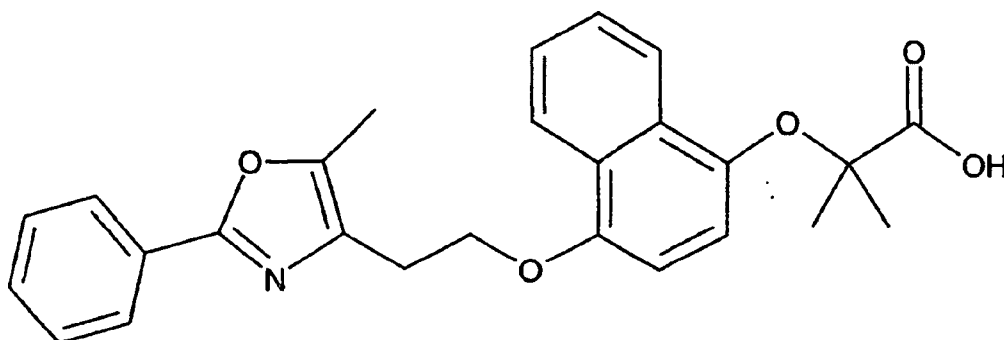
[0275] Frisch hergestelltes NaOEt (aus 50 mg (2,2 mmol) Na) wird mit 2-(4-Dimethylcarbamoylsulfanylphenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (420 mg, 1,35 mmol) hergestellt und für 3 h am Rückfluss erhitzt. Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (572 mg, 2,2 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird für weitere 3 h am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird gekühlt und konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc/Wasser geschüttelt. Nach einem zweiten Wasserwaschschritt wird die organische Phase getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von 500 mg eines rohen Produkts konzentriert. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (15 % EtOAc/Hexan) ergibt das Produkt (98 mg, 17 %). $R_f = 0,32$ in 15 % EtOAc/Hexan. MS m/e 426 (MH⁺).

Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylsulfanyl]phenoxy}propionsäure

[0276] 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylsulfanyl]phenoxy}propionsäureethylester (98 mg, 0,23 mmol) wird in EtOH (10 ml) gelöst und 5 N NaOH (0,5 ml) wird zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit 5 N HCl angesäuert und das Produkt wird in EtOAc extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von 96 mg des rohen Produkts konzentriert. Eine Reinigung durch Umkehrphasen HPLC ergibt 47,5 mg (52 %) als hellbraunen Feststoff: Smp 104-106°C.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]naphthalin-1-yloxy}propionsäure



Schritt A: 2-(4-Hydroxy-naphthalin-1-yloxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0277] Eine Lösung aus Naphthalin-1,4-diol (30,0 g, 187 mmol) wird in DMF (60 ml, wasserfrei) hergestellt, auf 0°C gekühlt und mit NaH (7,50 g einer 60 % Lösung in Öl, 188 mmol) portionsweise über einen Zeitraum von 5 min behandelt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird für 30 min gerührt. Die entstehende schwarze Suspension wird mit Ethyl-2-bromisobutyrate (27,6 ml, 188 mmol) behandelt und bei 95°C für 18 h gerührt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und dann in zerkleinertes Eis gegossen, das HCl (1 N wässrig, 200 ml) enthält. Die wässrige Phase wird mit Ethylether (3 × 500 ml) extrahiert und die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Filtrat wird eingedampft. (40°C, 20 mm Hg): Der Rückstand wird auf SiO₂ (Biotage, 65 M Säule, 18 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von insgesamt 19,2 g an 2-(4-Hydroxynaphthalin-1-yloxy)-2-methyl-propionsäureethylester als schwarzes Öl mit 37 % Ausbeute chromatographiert. R_f = 0,31 (20 % EtOAc/Hexan).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,2 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 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 Intensität) 275,1 (M⁺+1, 21), 230,1 (33), 229,0 (100), 201,0 (60).

Schritt B: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]naphthalin-1-yloxy}-propionsäureethylester

[0278] Eine Lösung aus 2-(4-Hydroxy-naphthalin-1-yl-oxy)-2-methyl-propionsäureethylester (450 mg, 1,64 mmol) und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethylester (700 mg, 1,96 mmol) wird in DMF (4 ml, wasserfrei) unter N₂ hergestellt, mit Cs₂CO₃ (638 mg, 1,96 mmol) behandelt und bei 60°C für 18 h gerührt. Die Lösung wird in 1/1 H₂O/Kochsalzlösung gegossen und zweimal mit 2/1 EtOAc/Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Filtrat wird zu einem Rückstand (40°C, 20 mm Hg) eingedampft. Der Rückstand wird auf SiO₂ (Biotage, 40 l Säule, 20 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von 440 mg an 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]naphthalin-1-yloxy}propionsäureethylester als farbloser Feststoff chromatographiert. 58 % Ausbeute.

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, 1 H), 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 Intensität) 462,2 (16), 461,2 (72), 460,1 (M⁺+1, 100).

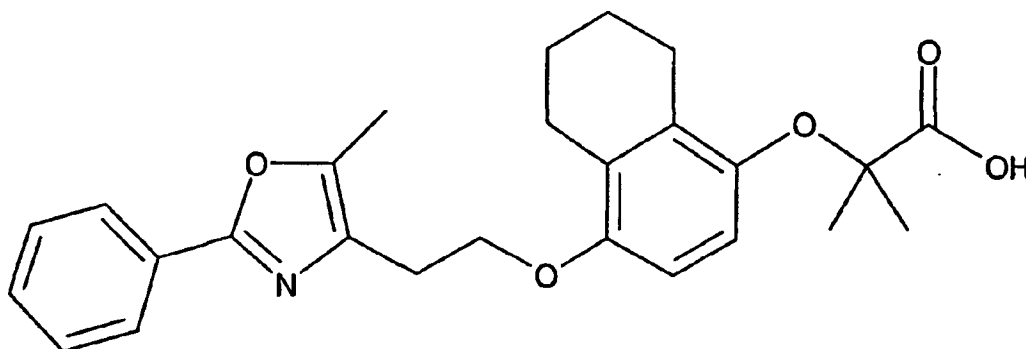
Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]naphthalin-1-yloxy}propionsäure

[0279] Eine Lösung aus 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]naphthalin-1-yloxy}propionsäureethylester (440 mg, 91 μmol) wird in THF (10 ml) und Methanol (2 ml) hergestellt, mit NaOH (2,0 ml einer 1 N wässrigen Lösung, 2,0 mmol) behandelt und für 4 h gerührt. Die Lösung wird mit HCl (400 μl, 5 N wässrig, 2,0 mmol) angesäuert und zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Filtrat wird eingedampft (40°C, 20 mm Hg). Der Rückstand wird mit Ethylether unter Bildung von 260 mg (2 Kristallisate) an 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]naphthalin-1-yloxy}propionsäure als pinkfarbendes Pulver behandelt, 63 % Ausbeute.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ES+) m/e (% relative Intensität) 433,2 (50), 432,2 (M⁺+1, 100).

Beispiel 38

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1-yloxy}propionsäure



Schritt A: 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1,4-diol

[0280] Eine Lösung aus Naphthalin-1,4-diol (4,00 g, 25,0 mmol) wird in Ethanol (95 ml) und Essigsäure (25 ml) hergestellt, mit PtO_2 (0,60 g, 2,6 mmol) behandelt, mit H_2 (60 psig) befüllt und für 18 h bei 40°C geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft (40°C, 20 mm Hg): Der Rückstand wird in EtOAc (100 ml) gelöst und mit NaHCO_3 (gesättigt, wässrig, 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Filtrat wird (40°C, 20 mm Hg) unter Bildung von insgesamt 2,6 g an 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1,4-diol als schwarzer Feststoff eingedampft, 63 % Ausbeute. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,45 (s, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,9 (m, 4H). MS (ES+) m/e (% relative Intensität) 327,2 (100), 165,1 (M+1, 26).

Schritt B: 2-(4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy)-2-methylpropionsäureethylester

[0281] Eine Lösung aus 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalin-1,4-diol (2,60 g, 15,8 mmol) wird in DMF (20 ml, wasserfrei) auf 0°C gekühlt und mit NaH (0,63 g einer 60 % Lösung in Öl, 15,8 mmol) in einer Portion behandelt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird für 30 min gerührt. Die entstehende schwarze Suspension wird mit Ethyl-2-bromisobutyrate (2,33 ml, 15,9 mmol) behandelt und bei 100°C für 18 h gerührt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und dann in zerkleinertes Eis, das HCl (1 N wässrig, 20 ml) enthält, gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ethylether (3 × 50 ml) extrahiert und die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Filtrat wird eingedampft. (40°C, 20 mm Hg): Der Rückstand wird auf SiO_2 (Biotage, 40 l Säule, 15 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von insgesamt 1,2 g an 2-(4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy)-2-methylpropionsäureethylester als schwarzes Öl chromatographiert, 27 % Ausbeute. R_f = 0,27 (15 % EtOAc in Hexan).

^1H NMR (CDCl_3) 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 Intensität) 301,1 (28), 279,2 (M^+ +1, 49), 233,1 (100), 205,1 (470), 165,1 (88).

Schritt C: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy}propionsäureethylester

[0282] Eine Lösung aus 2-(4-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy)-2-methylpropionsäureethylester (400 mg, 1,44 mmol) und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (608 mg, 1,70 mmol) wird in DMF (4 ml, wasserfrei) unter N_2 hergestellt, mit Cs_2CO_3 (555 mg, 1,70 mmol) behandelt und bei 55°C für 24 h gerührt und dann über das Wochenende bei RT gerührt. Die Lösung wird in verdünnte wässrige HCl gegossen und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Filtrat wird (40°C, 20 mm Hg) zu einem Rückstand eingedampft. Der Rückstand wird auf SiO_2 (Biotage, 40 S Säule, 15 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von 350 mg an 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy}propionsäureethylester als farbloser Feststoff chromatographiert, 52 % Ausbeute.

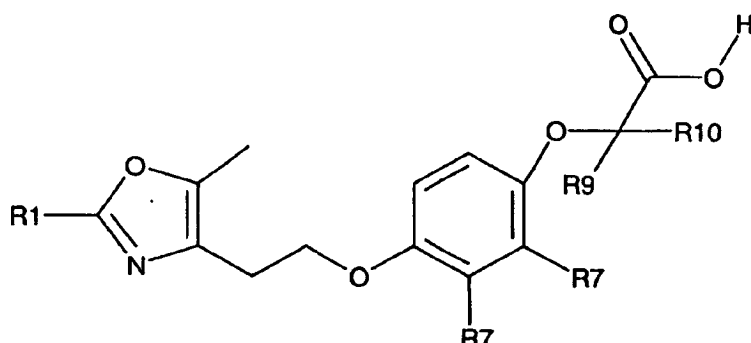
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (dd, J = 7, 8, 1,8 Hz, 2H), 7,3 (m, 3H), 6,4 (m, 2H), 4,19 (q, J = 7, 0 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ES+) m/e (% relative Intensität) 466,3 (16), 465,3 (70), 464,3 (M^+ +1, 100).

Schritt D: 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy}propionsäure

[0283] Eine Lösung aus 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-1-yloxy}propionsäureethylester (350 mg, 755 μmol) wird in THF (10 ml) und Methanol (3 ml) hergestellt, mit NaOH (3,0 ml einer 1 N wässrigen Lösung, 3,0 mmol) behandelt und für 18 h gerührt. Die Lösung wird mit HCl (1,0 ml, 5 N wässrig, 5,0 mmol) angesäuert und zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Filtrat wird eingedampft (40°C, 20 mm Hg). Der entstehende Feststoff wird aus EtOAc/Hexan unter Bildung von 179 mg (2 Kristallisate) an 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-1-yloxy}propionsäure als farbloses Pulver, 54 % Ausbeute, umkristallisiert.

^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 Intensität) 437,3 (52), 436,2 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

[0284] Zusätzliche Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die die Strukturformel wie unten gezeigt aufweisen, werden durch ähnliche Verfahren hergestellt, wie denen, die in den vorherigen Beispielen beschrieben sind.



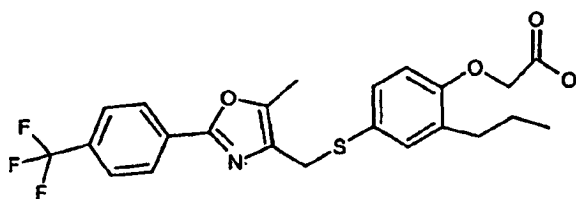
[0285] Die zusätzlichen Verbindungen werden weiter in der folgenden Tabelle beispielhaft dargestellt.

Tabelle 1

Beispiel	R1	o-R7	m-R7	R9	R10
39 A	Phenyl	H	H	H	Benzyl
39 B	Phenyl	Pentyl	H	Me	Me
39 C	Phenyl	H	Pentyl	Me	Me
39 D	Cyclohexyl	Pentyl	H	Me	Me
39 E	Phenyl	H	H	Et	Et
39 F	Cyclohexyl	Butyl	H	Me	Me
39 G	2-Thienyl	H	H	Me	Me
39 H	2-Thienyl	H	Benzyl	Me	Me
39 I	2-Thienyl	H	C ₆ H ₁₁ CH ₂	Me	Me
39 J	Phenethyl	H	H	Me	Me
39 K	Benzyl	H	H	Me	Me
39 L	Phenylpropyl	H	H	Me	Me
39 M	Phenethyl	H	H	Me	Benzyl
39 N	Phenethyl	H	Benzyl	Me	Me
39 O	Phenethyl	H	H	Me	Benzyl
39 P	Phenethyl	H	Benzyl	Me	Me
39 Q	2-Thienyl	H	H	Me	Benzyl
39 R	Phenpropyl	H	H	Me	Benzyl
39 S	Cyclohexyl	H	H	Me	Benzyl
39 T	1-Methylcyclohexyl	H	H	Me	Benzyl
39 U	Phenyl	H	Benzoyl	Me	Me
39 V	2-Thienyl	H	Benzoyl	Me	Me
39 W	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Trifluormethylbenzyl
39 X	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Trifluormethoxybenzyl
39 Y	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Phenylbenzyl
39 Z	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Trifluormethoxybenzyl
39 AA	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Methylbenzyl
39 BB	Cyclohexyl	H	H	Me	3-Methylbenzyl
39 CC	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Methoxybenzyl
39 DD	Cyclohexyl	H	H	Me	3-Methoxybenzyl
39 EE	Cyclohexyl	H	H	Me	2-Methylbenzyl
39 FF	Cyclohexyl	H	H	Me	4-Trifluormethylbenzyl
39 GG	Cyclohexyl	H	H	Me	2-Methoxybenzyl
39 HH	Cyclohexyl	H	H	Me	2-Trifluormethylbenzyl

Beispiel 40

{4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}essigsäure



Schritt A: (2-Allylphenoxy)essigsäureethylester

[0286] Ein Gemisch aus 2-Allylphenol (10 g, 74,5 mmol), Ethyl-2-bromacetat (12,4 ml, 112 mmol) und Cäsiumcarbonat (36,5 g, 112 mmol) in DMF (180 ml) wird bei 60°C über Nacht erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Material wird durch Säulenchromatographie auf Silicagel unter Bildung von 14,5 g der Titelverbindung gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

Schritt B: (2-Propyl-phenoxy)essigsäureethylester

[0287] Eine Lösung aus (2-Allylphenoxy)essigsäureethylester (5,8 g, 26,3 mmol) in Ethanol (200 ml) wird mit 5 % Pd/C (59 mg) und Wasserstoff bei Umgebungstemperatur über Nacht behandelt. Das Gemisch wird filtriert und unter Bildung der Titelverbindung (5,7 g, 98 %) konzentriert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

Schritt C: (4-Chlorsulfonyl-2-propyl-phenoxy)essigsäureethylester

[0288] (2-Propyl-phenoxy)essigsäureethylester (5,0 g, 22,4 mmol) wird zu Chlorsulfonsäure (6,6 ml) bei 0°C tropfenweise gegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch auf Raumtemperatur langsam erwärmt und für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eis gegossen und für 1 h gerührt, filtriert und das feste Produkt wird mit Wasser gewaschen und in einem Vakuumofen über Nacht unter Bildung der Titelverbindung (6,0 g, 83,5 %) getrocknet.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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).

Schritt D: (4-Mercapto-2-propyl-phenoxy)essigsäureethylester

[0289] Ein Gemisch aus (4-Chlorsulfonyl-2-propyl-phenoxy)essigsäureethylester (1,12 g, 3,5 mmol), Zinnpulver (2,1 g) und HCl (4,0 M in Dioxan, 4,4 ml) in Ethanol (4,4 ml) wird für 4 h am Rückfluss erhitzt, das Gemisch wird in Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Bildung der Titelverbindung konzentriert, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Schritt E: {4-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}essigsäure

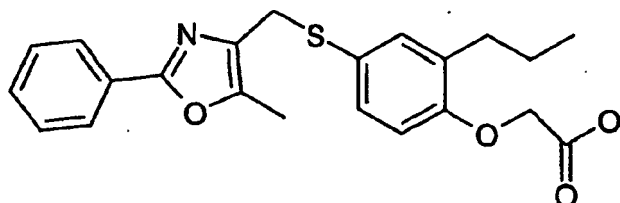
[0290] Zu einem Gemisch aus (4-Mercapto-2-propyl-phenoxy)essigsäureethylester (127 mg, 0,5 mmol) und 4-Chlormethyl-5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol (131 mg, 0,48 mmol) in Acetonitril (2 ml) wird Cäsiumcarbonat (326 mg, 1 mmol) gegeben. Nach 4 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit Wasser gestoppt, und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wird in THF (2 ml) aufgenommen und mit Lithiumhydroxid (1 N, 0,5 ml) bei Raumtemperatur für 2 h behandelt. Das THF wird verdampft, der Rückstand wird mit Wasser (0,5 ml) behandelt und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5 N HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Umkehrphasen HPLC unter Bildung der Titelverbindung (125 mg, 53,7 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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).

Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt

Beispiel 41

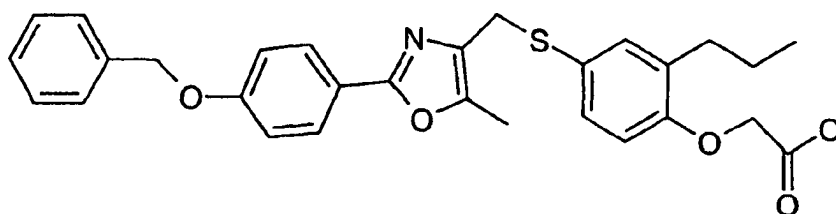
[4-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl)-2-propylphenoxy]essigsäure



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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 ($M^+ + 1$).

Beispiel 42A

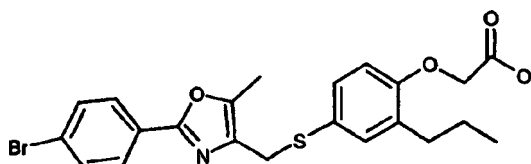
{4-[2-(4-Benzyloxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}essigsäure



^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, 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 ($M^+ + 1$).

Beispiel 42

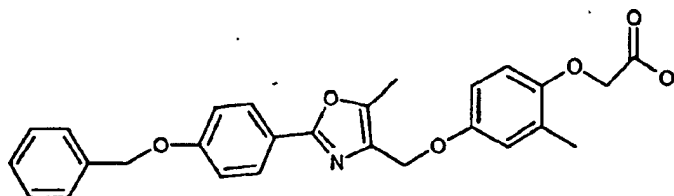
{4-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl-methylsulfanyl]-2-propyl-phenoxy}essigsäure



^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), 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).

Beispiel 43

{4-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}essigsäure

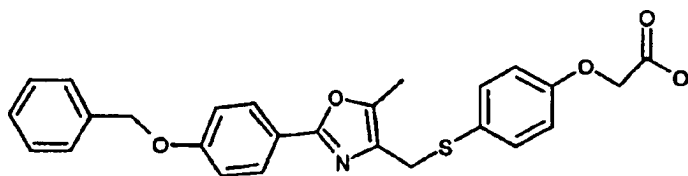


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (br, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,29 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (ES)

m/e: 460,2 ($M^{+}+1$).

Beispiel 44

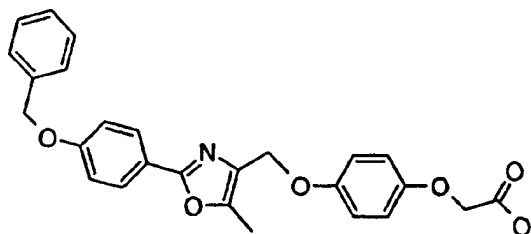
{4-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl-methylsulfanyl]phenoxy}essigsäure



^1H 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 ($M^{+}+1$).

Beispiel 45

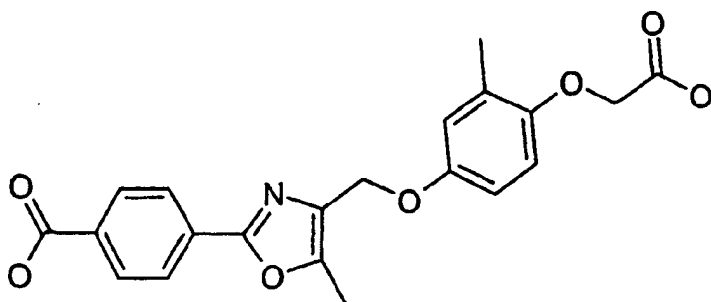
{4-[2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]phenoxy}essigsäure



^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), 7,327,30 (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) m/e 446,2 ($M^{+}+1$). 444,1 ($M^{+}-1$).

Beispiel 46

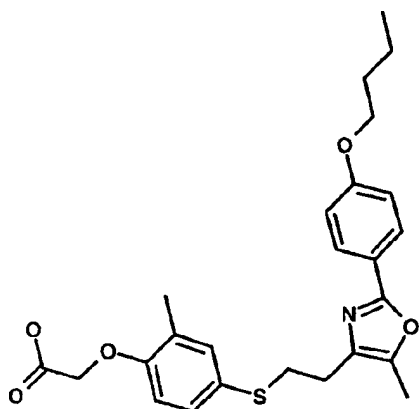
4-[4-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenoxy)methyl]-5-methyl-oxazol-2-yl]benzoesäure



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 4H), 6,75 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). ESMS m/e 398,2 ($M+H^{+}$, 100).

Beispiel 47

(4-{2-[2-(4-Butoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]ethylsulfanyl}-2-methyl-phenoxy)-essigsäure

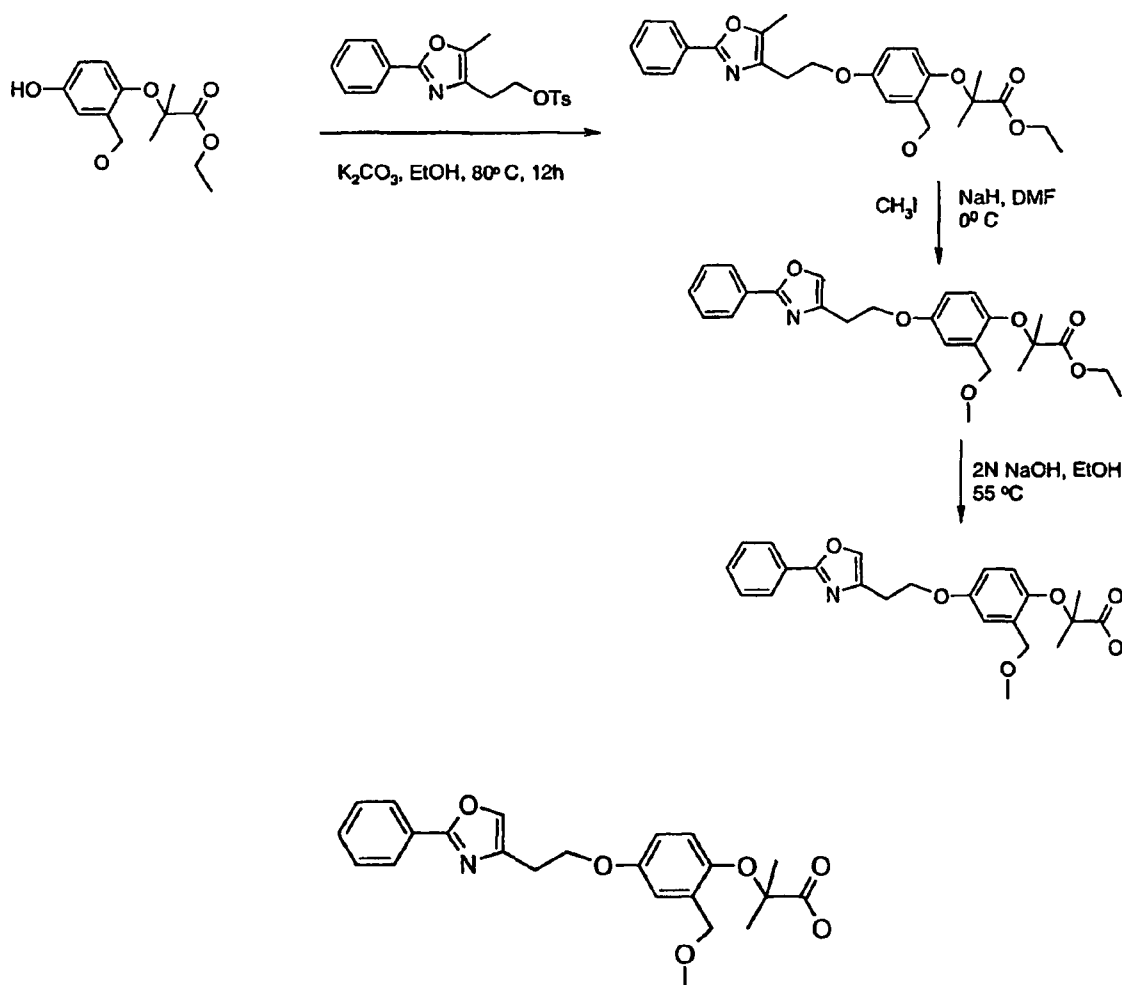


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 0,918 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,65 (t, $J = 7,09$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 7,09$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,18$ Hz, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 9,28$ Hz, 2H), 12,9 (br s, 1H). MS (ES, m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$: 456,2 ($\text{M}^+ + 1$), 454,1 ($\text{M}^+ - 1$).

Beispiel 48

Verfahren 1

Schema 1



A. 2-{2-Hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester

[0291] Zu einem 25 ml Rundbodenkolben unter einer Stickstoffatmosphäre werden 0,77 g (2,17 mmol) an Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester und 0,5 g (1,97 mmol) an 2-(4-Hydroxy-2-hydroxymethylphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester gelöst in 10 ml an absolutem Ethanol gegeben. Als nächstes werden 0,54 g (3,94 mmol) an Kaliumcarbonat (325 Mesh) zugegeben und die Reaktion wird für 12 h auf 80°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der rohe Rückstand wird in 75 ml EtOAc gelöst und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt. Dieser rohe Rückstand wird mittels Radialchromatographie mit einer 2 mm Normalphasensilicagelplatte unter Flution mit einem Stufengradienten von 5:95 EtOAc:Hex bis 35:65 EtOAc:Hex unter Bildung eines farblosen Öls (0,17 g, 20 %) gereinigt. MS (ES) m/e 452 (M+1).

B. 2-{2-Methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäureethylester

[0292] Zu einem 15 ml Rundbodenkolben unter einer Stickstoffatmosphäre werden 0,075 g (0,17 mmol) an 2-{2-Hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäureethylester, gelöst in 1 ml wasserfreiem DMF, gefolgt von der Zugabe von 0,16 ml (1,7 mmol) an Methyljodid gegeben. Die Reaktionslösung wird in einem Eisbad gekühlt und mit 0,014 g (0,34 mmol) an NaH behandelt. Die Reaktion wird für 2 h kalt gerührt. Als nächstes wird die Reaktion in 6 ml EtOAc und 10 ml Kochsalzlösung gegossen und dann mittels verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt. Dieser rohe Rückstand wird mittels Radialchromatographie mit einer 1 mm Normalphasensilicagelplatte unter Flution mit 15:85 EtOAc:Hex unter Bildung eines farblosen Öls (0,039 g, 51 %) gereinigt. MS (ES) m/e 454 (M+1).

C. 2-{2-Methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäure

[0293] Zu einem 25 ml Rundbodenkolben werden 0,039 g (0,087 mmol) an 2-{2-Methoxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäureethylester, der in 2 ml Ethanol gelöst ist, gefolgt von der Zugabe von 0,22 ml (0,44 mmol) an 2 N NaOH gegeben. Die Lösung wird für 1 h auf 55°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in 10 ml EtOAc und 5 ml Kochsalzlösung aufgenommen und mittels 1 N HCl unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,024 g, 66 %) angesäuert. MS (ES) m/e 426 (M+1).

[0294] Die folgende Verbindung wird ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

Beispiel 49

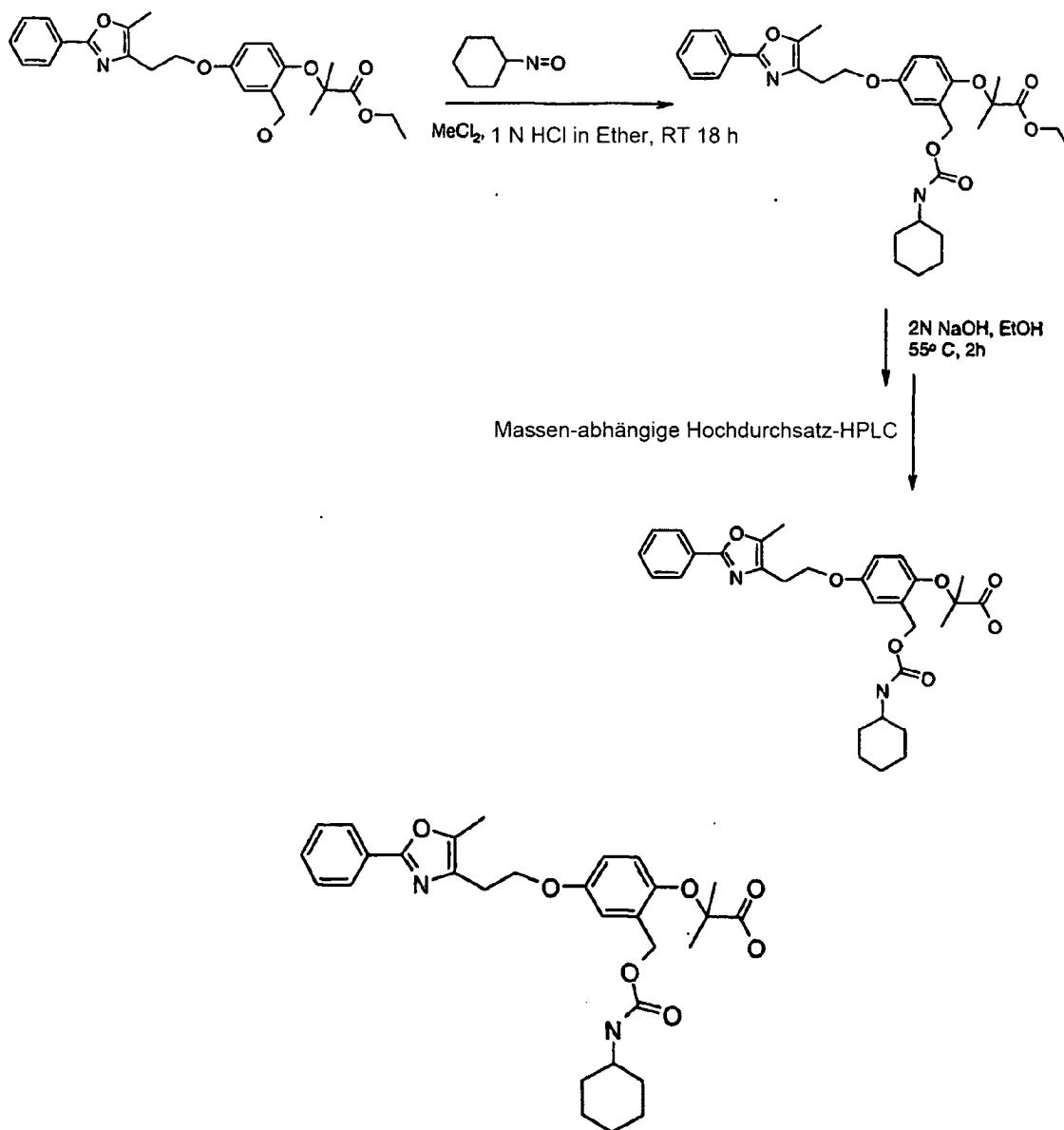
2-{2-Benzoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ynethoxy)phenoxy]-2-methylpropionsäures

MS (ES) m/e 530 (M+1).

Beispiel 50

Verfahren 2

Schema 2



A. 3-{2-Cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäureethylester

[0295] Zu einem 15 ml Rundbodenkolben unter N_2 werden 0,075 g (0,17 mmol) an 2-{2-Hydroxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester und 0,13 ml (1,0 mmol) an Cyclohexylisocyanat, der in 0,5 ml wasserfreiem $MeCl_2$ gelöst ist, gefolgt von der Zugabe von 0,086 ml (0,086 mmol) an 1,0 N HCl in Ether gegeben. Die Reaktion wird bei RT für 18 h gerührt. Als nächstes wird die Reaktion mit 10 ml $MeCl_2$ verdünnt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 0,10 g des rohen Öls entfernt, das direkt im nächsten Schritt verwendet wird. MS (ES) m/e 564 (M+1).

B. 3-{2-Cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure

[0296] Zu einem 15 ml Rundbodenkolben werden 0,10 g (0,17 mmol) an 3-{2-Cyclohexylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäureethylester, der in 2 ml Ethanol gelöst ist, gegeben. Als nächstes wird diese Lösung mit 0,48 ml (0,96 mmol) an 2 N NaOH behandelt und dann für 2 h auf 55°C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und dieser rohe Rückstand wird in 20 ml EtOAc

und 10 ml Kochsalzlösung aufgenommen und mit 1 ml an 5 N HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird verworfen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum entfernt. Der rohe Rückstand wird einer Masse-abhängige HPLC Reinigung unter Bildung eines weißen Feststoffs (0,058 g, 63 %) unterzogen. MS (ES) m/e 537 (M+1). Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

Beispiel 51

2-{2-Isopropylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 497 (M+1).

Beispiel 52

2-{2-Benzylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 545 (M+1).

Beispiel 53

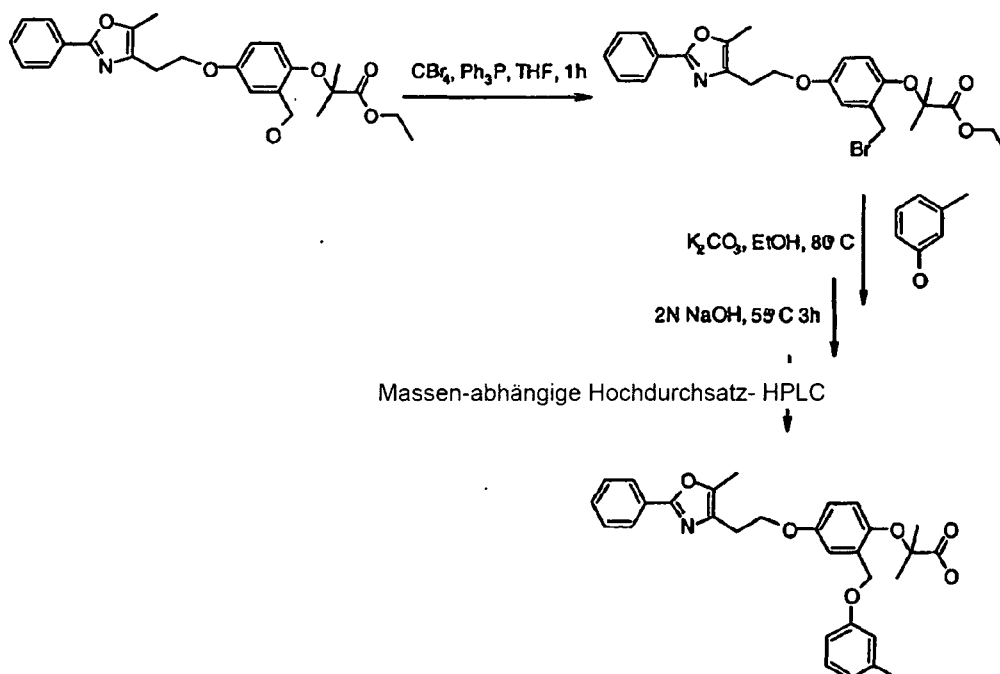
2-{2-(4-Fluorbenzylcarbamoyloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 563 (M+1).

Beispiel 54

Verfahren 3

Schema 3



[0297] Das folgende Beispiel verdeutlicht das allgemeine Verfahren zur parallelen Synthese von Analoga mittels des CynaVac Karussells. Zu einem 50 ml Glasröhrchen mit einem Schraubverschluss und Stickstoffeinlaß werden 2-{2-Bromomethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäureethylester (0,040 g, 0,080 mmol) und 0,012 ml (0,12 mmol) an m-Cresol gelöst in 1 ml absolutem Ethanol, gefolgt von der Zugabe an pulverisiertem Kaliumcarbonat (325 Mesh) (0,022 g, 0,16 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für 4 h auf 80°C erhitzt. Eine MS Analyse der Reaktion zeigt daß 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxa-

zol-4-yl)ethoxy]-2-m-tolyloxymethylphenoxy}propionsäureethylester, MS (ES) m/e 530 (M+1) gebildet wird. Als nächstes werden 0,4 ml an 5 N NaOH zugegeben und die Reaktion wird für 3 h bei 55°C erhitzt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit 0,75 ml an 5 N HCl und 1 ml an MeCl₂ behandelt und in 3 ml ChemElute Säule zur Entfernung der wässrigen Phase gegossen. Die Säule wird mit zusätzlichem MeCl₂ eluiert, bis keine UV Aktivität auf der Säule verbleibt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Der rohe Rückstand wird durch Masse-abhängige Umkehrphasen HPLC unter Bildung von 0,032 g (38 %) an 2-{2-Brommethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure gereinigt. MS (ES) m/e 502 (M+1).

[0298] Die folgenden Verbindungen werden ebenfalls durch dieses Verfahren hergestellt:

Beispiel 55

2-{2-(4-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 506 (M+1).

Beispiel 56

2-{2-(3-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 506 (M+1).

Beispiel 57

2-{2-(2-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 506 (M+1).

Beispiel 58

2-Methyl-2-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-p-tolyloxymethylphenoxy}propionsäures

MS (ES) m/e 502 (M+1).

Beispiel 59

2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-o-tolyloxymethylphenoxy}propionsäure

MS (ES) m/e 502 (M+1).

Beispiel 60

2-{2-(4-Methoxyphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 518 (M+1).

Beispiel 61

2-Methyl-2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(4-trifluormethylphenoxy)methyl]phenoxy]propionsäure

MS (ES) m/e 556 (M+1).

Beispiel 62

2-{2-(Biphenyl-2-yloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 564 (M+1).

2-{2-(Biphenyl-4-yloxyethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure

MS (ES) m/e 564 (M+1).

Eindungs- und Cotransfektionsstudien

[0299] Die in vitro Potenz der Verbindungen bei der Modulation von PPAR α und PPAR γ Rezeptoren wird durch die im folgenden detailliert beschriebenen Verfahren bestimmt. Die DNA-abhängige Bindung (ABCD Bindung) wird mittels der SPA Technologie mit PPAR Rezeptoren ausgeführt. Mit Tritium markierte PPAR α und PPAR γ Agonisten werden als radioaktive Liganden zur Erzeugung von Verdrängungskurven und HK₅₀ Werten mit erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Die Co-Transfektionstests werden in CV-1 Zellen ausgeführt. Das Reporterplasmid enthält einen AcylCoA Oxidase (AOX) PPRE und TK Promotor stromaufwärts der Luciferasereporter cDNA. Geeignete PPAR α und RXR α werden konstitutiv unter Verwendung von Plasmiden exprimiert, die den CMV Promotor enthalten. Für PPAR α und PPAR β ist die Beeinträchtigung durch endogenes PPAR γ in CV-1 Zellen ein Problem. Um eine Störung auszuschließen, wird ein chimäres GAL4 System verwendet, worin die DNA Bindedomäne des transfizierten PPAR durch die von GAL4 ersetzt ist und das GAL4 Reaktionselement anstelle von AOX PPRE verwendet wird. Die Cotransfektionseffizienz wird relativ zu den PPAR α Agonist und PPAR γ Agonistreferenzmolekülen bestimmt. Die Wirksamkeiten werden durch eine computergesteuerte Anpassung an eine Konzentrations-Reaktions-Kurve oder in manchen Fällen bei einer einzelnen hohen Konzentration an Agonist (10 μ M) bestimmt. Für Eindungs- und Co-Transfektionsstudien mit anderen Rezeptoren als PPARs, werden ähnliche Tests mittels geeigneter Liganden, Rezeptoren, Reporterkonstrukten etc. für diesen bestimmten Rezeptor ausgeführt.

[0300] Diese Studien werden ausgeführt, um die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zu evaluieren, an verschiedene Kerntranskriptionsfaktoren zu binden und/oder diese zu aktivieren, insbesondere huPPAR α ("hu" steht für "human") und huPPAR γ . Diese Studien stellen in vitro Daten bereit, die die Wirksamkeit und Selektivität von erfindungsgemäßen Verbindungen betreffen. Ferner werden die Eindungs- und Cotransfektionsdaten für erfindungsgemäße Verbindungen mit entsprechenden Daten für vermarktete Verbindungen verglichen, die entweder auf huPPAR α oder huPPAR γ wirken.

[0301] Die Eindungs- und Co-Transfektionsdaten für die repräsentativen Verbindungen der Erfindung werden mit den entsprechenden Daten für die Referenzverbindungen in Tabelle II verglichen.

Tabelle II

Beispiel	huPPAR α		huPPAR γ	
	HK ₅₀ (nM)	CTF Effizienz (%)	HK ₅₀ (nM)	CTF Effizienz (%)
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
391	182	91	86	85
39N	65	102	173	51
Troglitazon	94 500	0	1180	80
Fenofibrinsäure	68 000	16	125 000	0

Evaluierung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels in transgenen HuapoAI Mäusen

[0302] Fünf bis sechs Wochen alte männliche Mäuse, die für apoAI transgen sind [C57B1/6-tgn(apoal)lrub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] werden mit 5 pro Käfig (10" × 20" × 8" mit Espenraspelstreu) mit freiem Zugang zu Futter (Purina 5001) und Wasser gehalten. Nach einer Akklimatisierungsperiode von 2 Wochen werden die Tiere einzeln durch Ohrmarken identifiziert, gewogen und zu Gruppen basierend auf Körpergewicht zugeordnet. Vom nächsten Morgen an erhalten die Mäuse eine orale Gabe für 7 Tage mittels einer 20 Gauge, 1,5" gebogenen Einwegfütterungsnadel (Popper and Sous). Die Behandlungen sind Testverbindung (30 mg/kg), eine Positivkontrolle (Fenofibrat, 100 mg/kg) oder Träger [1 % Carboxymethylcellulose (G/V)/0,25 % Tween 80 (G/V), 0,2 ml/Maus]. Vor dem Ende am Tag 7 werden die Mäuse gewogen und erhalten die Dosis. 3 Tage nach der Dosierung werden die Tiere durch eine Inhalation von Isofluran (2 bis 4 %, Abbott Laboratories, Chicago, IL) betäubt und es wird Blut durch eine kardiale Punktion (0,7 bis 1,0 ml) erhalten. Das Vollblut wird in Seruntrennröhrchen (Vacutainer SST) überführt, auf Eis gekühlt und kann gerinnen. Man erhält das Serum nach einer Zentrifugation bei 4°C und es wird bis zur Analyse auf Triglyceride, Gesamtcholesterin, Verbindungsspiegel und Serumlipoproteinprofil durch schnelle Proteinflüssigchromatographie (FPLC), die an ein inline Detektionssystem gekuppelt ist, eingefroren. Nach dem Töten durch Enthauptung werden die Leber, das Herz und die epididymalen Fettpolster entnommen und gewogen.

[0303] Die mit Träger dosierten Tiere haben mittlere Triglyceridspiegel von etwa 60 bis 80 mg/dl, die durch die Positivkontrolle Fenofibrat verringert werden (33 bis 58 mg/dl mit einer mittleren Verringerung von 37 %). Die mit einem Träger dosierten Tiere weisen durchschnittliche Gesamtcholesterinwerte im Serum von etwa 140 bis 180 mg/dl auf, die durch Fenofibrat erhöht werden (etwa 190 bis 280 mg/dl mit einer mittleren Erhöhung von 41 %). Die Triglyceridspiegel für die Tiere, die die erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten, werden in

Tabelle III in mg/dl angegeben. Wenn sie einer FPLC Analyse unterzogen werden, weisen die vereinigten Seren aus den mit Träger behandelten transgenen hu apoAI Mäusen eine Peakfläche von Cholesterin in Lipoprotein hoher Dichte (HDLc) auf, die von 47 v-sek bis 62 v-sek reicht.

[0304] Fenofibrat erhöht die Menge an HDLc (68-96 v-sek mit einer mittleren prozentualen Zunahme von 48 %).

[0305] Die Testverbindungen werden in Bezug auf die prozentuale Zunahme der Fläche unter der Kurve evaluiert, wie dies in Tabelle IV angegeben ist.

Tabelle III

Beispiel	Reduktion der Triglyceridserumspiegel (Prozent)
1	79,2
3	66
6	35,2
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

Tabelle IV

Beispiel	% HDLc Zunahme
1	77
3	63
6	20
9A	118
12	180
12A	47
13	133
21	9
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
391	11
39N	16

Evaluierung der Glucosespiegel in db/db Mäusen

[0306] Fünf Wochen alte männliche diabetische (db/db) Mäuse [C5761Ks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] oder schlanke Geschwister aus demselben Wurf (db+) werden mit 6 pro Käfig (10" × 20" × 8" mit Espenholzstreu) mit freiem Zugang zu Futter (Purina 5015) und Wasser gehalten. Nach einer Akklimatisierungsperiode von 2 Wochen werden die Tiere einzeln durch Ohrmarken identifiziert, gewogen und es wird über die Schwanzvene Blut zur Bestimmung der anfänglichen Glucosespiegel entnommen. Das Blut (100 µl) wird aus nüchternen Tieren entnommen, indem jede Maus in ein Handtuch gewickelt wird, die Schwanzspitze mit einem Skalpell abgeschnitten wird und das Blut aus dem Schwanz in ein heparinisiertes Kapillarröhrchen (Fischer) gemolken wird, das auf der Kante der Bank liegt. Die Probe wird in einen heparinisierten Mikrobehälter mit einem Gelseparator (VWR) entleert und auf Eis gehalten. Das Plasma wird nach der Zentrifugation bei 4°C gehalten und die Glucose wird sofort gemessen. Das verbleibende Plasma wird bis zur Vollständigkeit des Experiments eingefroren und die Glucose und Triglyceride werden in allen Proben gemessen. Die Tiere werden basierend auf den anfänglichen Glucosespiegeln und der Körpergewichte gruppiert. Mit Beginn des folgenden Morgens erhalten die Mäuse tägliche Dosen durch eine orale Gabe für 7 Tage mittels einer gebogenen 20 Gauge, 1,5" Einwegsfüternadel. Die Behandlungen bestehen aus Testverbindungen (30 mg/kg), einem Positivkontrollmittel (30 mg/kg) oder einem Träger [1 % Carboxymethylcellulose (G/V)/0,25 % Tween 80 (G/V): 0,3 ml/Maus]. Am Tag 7 werden die Mäuse gewogen und es wird Blut (Schwanzvene) etwa 3 Stunden nach der Dosierung entnommen. 24 Stunden nach der 7. Dosis (das heißt am Tag 8) wird bei den Tieren erneut Blut entnommen (Schwanzvene). Die Proben werden aus Tieren bei Bewusstsein an den Tagen 0, 7 und 8 auf Glucose untersucht. 24 Stunden nach der Blutentnahme werden die Tiere gewogen und erhalten zum letzten Mal eine Dosis. 3 Tage nach der Dosierung am Tag 8 werden die Tiere durch Isofluraninhalation betäubt und es wird Blut durch eine kardiale Punktion entnommen (0,5 bis 0,7 ml). Das Vollblut wird in Serumentrennröhrchen überführt, auf Eis gekühlt und kann gerinnen. Das Serum wird nach einer Zentrifugation bei 4°C erhalten und bis zur Analyse weiterer Verbindungsmengen eingefroren. Nach dem Töten durch Enthauptung werden die Le-

ber, das Herz und die epididymalen Fettpolster entnommen und gewogen.

[0307] Die mit Träger dosierten Tiere weisen mittlere Triglyceridwerte von etwa 170 bis 230 mg/dl auf, die durch die positive PPAR γ Kontrolle verringert werden (etwa 70 bis 120 mg/dl mit einer mittleren Verringerung von 50 %). Männliche db/db Mäuse sind hyperglykämisch (mittlere Glucose von etwa 680 bis 730 mg/dl am 7. Tag der Behandlung), während magere Tiere mittlere Glucosespiegel zwischen etwa 190 und 230 mg/dl aufweisen. Die Behandlung mit dem Positivkontrollmittel verringert die Glucose signifikant (350 bis 550 mg/dl mit einer mittleren Abnahme Richtung einer Normalisierung von 56 %). Die Testverbindungen werden in Tabelle VI in Bezug auf die Glucosenormalisierung angegeben (das heißt 10 % Normalisierung wären Glucosespiegel in behandelten db/db Mäusen, die sich nicht von den Werten der schlanken Mäuse unterscheiden).

[0308] Die Glucose wird colorimetrisch mittels im Handel erhältlicher Reagenzien gemessen (Sigma Nr. 315-500). Gemäß dem Hersteller werden die Verfahren aus veröffentlichten Arbeiten modifiziert (M.W. McGowan, J. D. Artiss, D. R. Strandbergh und B. Zak, Clin. Chem., 20: 470-475 (1974) und A. Keston, Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956) und hängt von der Freisetzung eines Mols Wasserstoffperoxid für jedes Mol Analyt ab, die mit einer zuerst von Trinder (P. Trinder, Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative Oxygen acceptor, Ann. Clin. Biochem., 6: 24 (1969)) entdeckten Farbreaktion gekoppelt ist.

[0309] Die Absorption des gebildeten Farbstoffs hängt linear mit dem Analyt in der Probe ab. Die Tests werden weiter zur Verwendung in einem Format mit 96 Vertiefungen modifiziert. Die Standards (Sigma Nr. 339-11, Sigma 16-11 und Sigma Nr. CC0534 jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin), Qualitätskontrollplasma (Sigma Nr. A2034) und Proben (2 oder 5 μ l/Vertiefung) werden zweifach mittels 200 μ l Reagenz gemessen. Ein zusätzliches Aliquot an Probe, das in eine dritte Vertiefung pipettiert wird und mit 200 μ l Wasser verdünnt wird, ergibt für jede Probe einen Nullwert. Die Platten werden bei Raumtemperatur (18, 15 und 10 Minuten jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin) auf einem Plattenschüttler (DPC Micormix 5) inkubiert und jeweils bei 500 nm (Glucose und Gesamtcholesterin) oder 540 nm (Triglyceride) auf einem Plattenlesegerät (Wallac Victor 1420) ausgelesen. Die Probenabsorption wird mit einer Standardkurve verglichen (100 bis 800, 10 bis 500 und 100 bis 400 mg/dl jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin). Die Werte für die Qualitätskontrollprobe liegen konsistent im erwarteten Bereich und der Variationskoeffizient für die Proben liegt unter 10 %. Alle Proben aus einem Experiment werden zur selben Zeit getestet, um die Variabilität unter den Tests zu minimieren.

[0310] Die Serumlipoproteine werden getrennt und das Cholesterin wird mit einem inline Detektionssystem quantifiziert. Die Probe wird auf eine Superose[®] 6 HR 10/30 Größenausschlusssäule (Amersham Pharmacia Biotech) aufgetragen und mit Phosphat-gepufferter, Kochsalz-EDTA mit 0,5 ml/min eluiert.

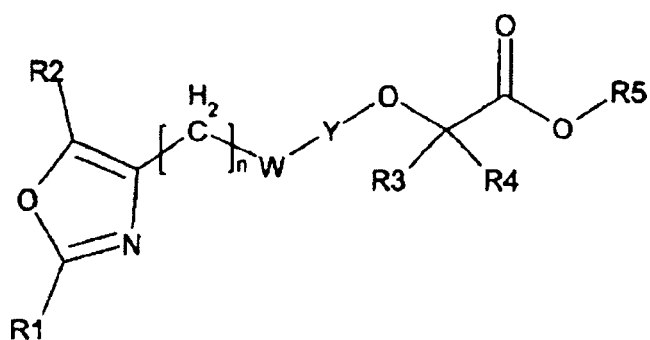
[0311] Das Cholesterinreagenz (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) wird mit 0,16 ml/min mit dem Säuleneffluent über ein T-Stück gemischt und das Gemisch wird durch einen 15 m \times 0,5 mm aufgewickelten Röhrenreaktor gegeben, der in ein 37°C Wasserbad getaucht ist. Das in Gegenwart von Cholesterin gebildete gefärbte Produkt wird im Flussstrom bei 505 nm verfolgt und die Analogspannung des Monitors wird in ein Digitalsignal zur Sammlung und Analyse umgewandelt. Die der Veränderung der Cholesterinkonzentration entsprechende Spannungsänderung wird gegen die Zeit aufgetragen und die Fläche unter der Kurve, die der Flution von VLDL, LDL und HDL entspricht, wird mittels (Perkin Elmer Turbochrome Software) berechnet.

Tabelle V

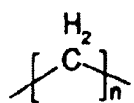
Beispiel	Glucosenormalisierung
1	38
6	65
9A	86
12	101
12A	51
13	65
21	23
24	72
26	42
26A	77
27A	62
30A	76
30C	48
30J	58
31A	19
31F	77
32	47
37	56
38	38
39C	62
391	26
39N	37

Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden Strukturformel



und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin:



für eine Polymethylenkette steht, die gesättigt ist oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten kann,

n für 2, 3 oder 4 steht,

W für O oder S steht,

R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl,

Aryl-C₁-C₄-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin die Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy und Heterocyclooxy, und ferner aus Biphenyl für Heteroaryl,

R₂ für H, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Halogenalkyl steht,

Y für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Phenylen, Naphthylen oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylen,

R₃ für C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Halogenalkyl steht,

R₄ für H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht, und

R₅ für H, C₁-C₄-Alkyl oder Aminoalkyl steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin n für 2 steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin W für O steht.

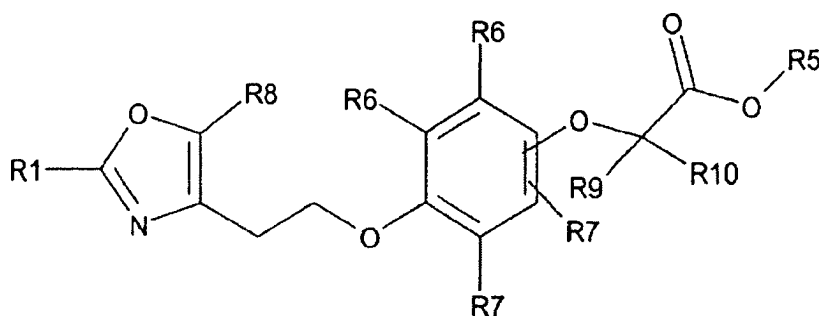
4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin Y für Phenylen steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin R₁ für substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin R₁ für substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl steht.

7. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin R₁ für substituiertes oder unsubstituiertes 2-Thienyl steht.

8. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Strukturformel



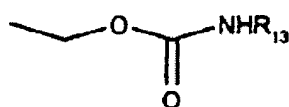
und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

R₁ für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin die Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy und Heterocyclooxy, und ferner aus Biphenyl für Heteroaryl,

R₅ für H, C₁-C₄-Alkyl oder Aminoalkyl steht,

R₆ jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl bilden,

R₇ jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder C₁-C₆-Alkoxybenzyl, C₁-C₆-Alkoxyaryl oder eine Gruppe der Formel



R₈ für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Halogenalkyl steht,

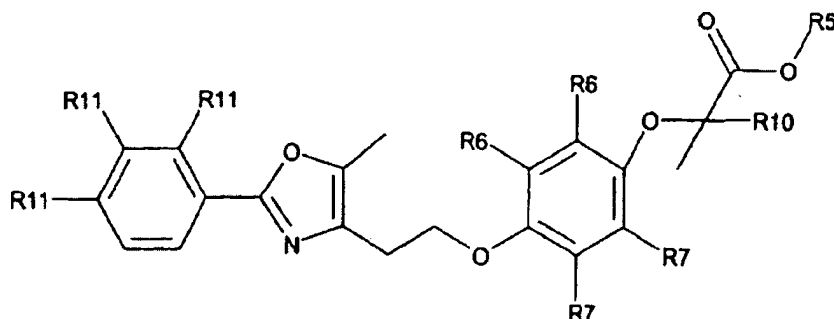
R₉ für C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Halogenalkyl steht,

R₁₀ für C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht, und

R13 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Benzyl, substituiertem Benzyl, Aryl, substituiertem Aryl, substituiertem C₁-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Cycloalkyl und C₁-C₆-Alkyl.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl.

10. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Strukturformel



und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

R5 für H, C₁-C₄-Alkyl oder Aminoalkyl steht,

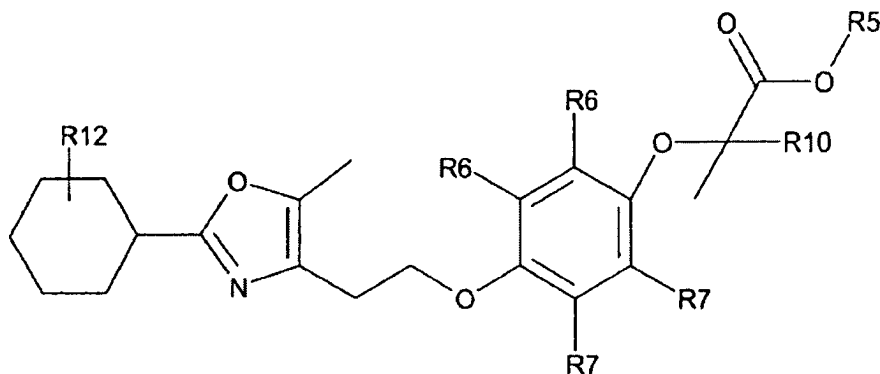
R6 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl bilden,

R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl,

R10 für C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht, und

R11 jeweils unabhängig stehen für Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtes oder ungesättigtes C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl oder eine Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy und Heterocycloxy.

11. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Strukturformel



und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

R5 für H, C₁-C₄-Alkyl oder Aminoalkyl steht,

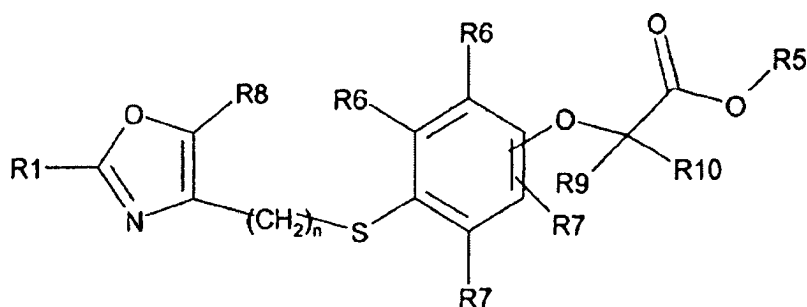
R6 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl bilden,

R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl,

R10 für C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht, und

R12 steht für H, Aryl oder C₁-C₄-Alkyl.

12. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Strukturformel



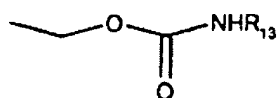
und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin n für 1, 2 oder 3 steht,

R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin die Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Carboxy, gesättigtem oder ungesättigtem C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Dioxaborolan-2-yl, Benzoyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Aryloxy, Cycloalkyl, Cycloalkoxy und Heterocyclooxy, und ferner aus Biphenyl für Heteroaryl,

R5 für H, C₁-C₄-Alkyl oder Aminoalkyl steht,

R6 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl bilden,

R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl oder Aryl-C₁-C₄-alkyl oder für C₁-C₆-Alkoxybenzyl, C₁-C₆-Alkoxyaryl oder eine Gruppe der Formel



R8 für C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Halogenalkyl steht,

R9 für C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Halogenalkyl steht,

R10 für C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Halogenalkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht, und

R13 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Benzyl, substituiertem Benzyl, Aryl, substituiertem Aryl, substituiertem C₁-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Cycloalkyl und C₁-C₆-Alkyl.

13. Verbindung nach Anspruch 1, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

2-{2-(4-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-(3-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-(2-Fluorphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-p-tolyloxymethylphenoxy}propionsäure,
 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-o-tolyloxymethylphenoxy}propionsäure,
 2-{2-(4-Methoxyphenoxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-Methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]-2-(4-trifluormethylphenoxy)methyl}phenoxy}propionsäure,
 2-{2-(Biphenyl-2-yloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-(Biphenyl-4-yloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-Benzoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-Isopropylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-Benzylcarbamoyloxymethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,
 2-{2-(4-Fluorbenzylcarbamoyloxymethyl)-4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}-2-methylpropionsäure,

und pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate und Hydrate hiervon.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und wenigstens eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 13 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder Hydrat hiervon.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Verwendung bei einem Verfahren für die Behand-

lung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie oder Diagnose.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prävention von Diabetes mellitus bei einem Säuger.

17. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prävention einer kardiovaskulären Krankheit bei einem Säuger.

18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon, zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung oder Prävention von Syndrom X bei einem Säuger.

19. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Zustands, der moduliert wird durch einen mittels eines Peroxisomproliferators aktivierten Rezeptor, worin die Verbindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat oder Hydrat hiervon eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen