

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506721

(P2004-506721A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 263/32

A61K 31/421

A61K 31/422

A61K 31/4709

A61P 3/04

F I

C07D 263/32

A61K 31/421

A61K 31/422

A61K 31/4709

A61P 3/04

テーマコード (参考)

4C056

4C063

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 407 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-521432 (P2002-521432)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月23日 (2001.8.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月24日 (2003.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/022616
 (87) 国際公開番号 W02002/016331
 (87) 国際公開日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (31) 優先権主張番号 60/227, 234
 (32) 優先日 平成12年8月23日 (2000.8.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922
 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
 ELI LILLY AND COMPANY
 アメリカ合衆国46285インディアナ州
 インディアナポリス市、リリー・コーポ
 レイト・センター
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100086405
 弁理士 河宮 治
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生

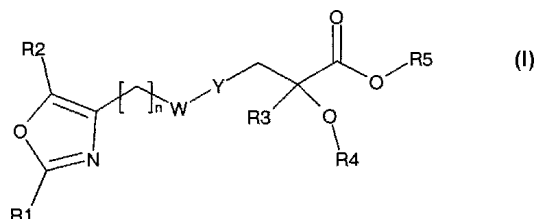
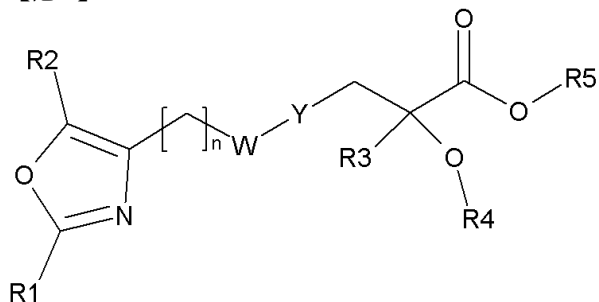
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキサゾリル-アリールプロピオン酸誘導体およびそのPPARアゴニストとしての使用

(57) 【要約】

以下の構造式 (I) で示される化合物、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物はペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターの調節、特に糖尿病の処置に有用である：

【化1】



式中、

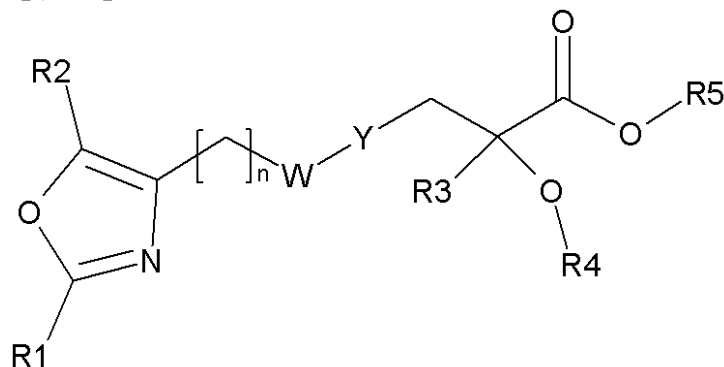
nは2、3または4であり、WはCH₂、CH(OH)、C(O)またはOであり；R₁は、置換されていないか、あるいは置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールー

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【化 1】



10

式中

(a) R1 はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール-C1-C4アルキル、ヘテロアリール-C1-C4アルキル、シクロアルキル-C1-C4アルキルまたはt-ブチルから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である；

20

(b) R2 はH、C1-C4アルキル、C1-C4ハロアルキルまたはフェニルである；

(c) n は2、3または4である；

(d) W はCH₂、CH(OH)、C(O) またはOである；

(e) Y はチオフェン-2, 5-ジイルまたはフェニレンからなる置換されていないか、あるいは置換されている基である

(f) R3 はC1-C4アルキルまたはC1-C4ハロアルキルである；

(g) R4 は置換されているか、あるいは置換されていないフェニル、(h) ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ピリジル、キノリルまたはベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基である；ならびに、

(i) R5 はH、C1-C4アルキル、またはアミノアルキルである。

30

【請求項 2】

2-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

2-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(2-メトキシフェノキシ)-2-メチル-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-オトリルオキシ-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-オトリルオキシ-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 7】

2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-2-オトリルオキシプロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-オトリルオキシプロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}フェニル)-2-オトリルオキシプロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 10】

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-(3-チオフエン-3-イル-フェノキシ)-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

2-(ビフェニル-3-イルオキシ)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを含む、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 12】

2-(3-クロロ-フェノキシ)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

2-(3-クロロ-フェノキシ)-2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

n が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 15】

W が O である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

Y がフェニレンである、請求項 1、2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 17】

R 2 および R 3 がそれぞれメチルである、請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 18】

R 4 が置換または非置換のフェニルである、請求項 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

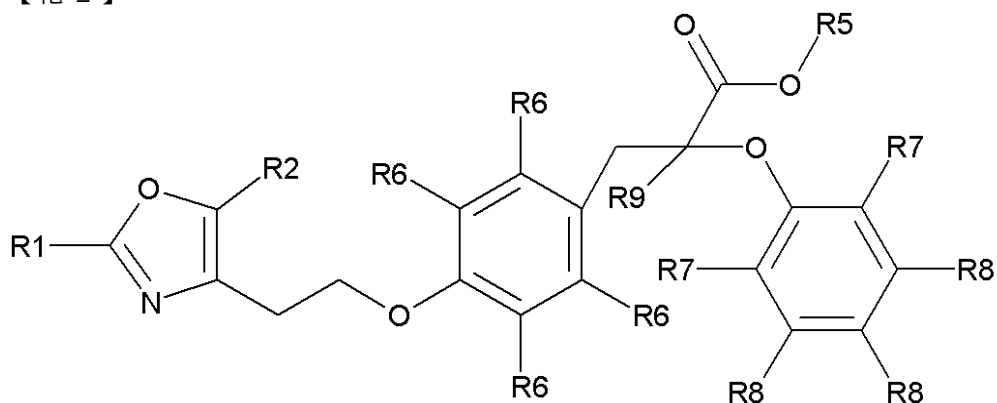
【請求項 19】

R 5 が H である、請求項 1、2、3、4、5、または 6 に記載の化合物。 40

【請求項 20】

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

【化 2】



10

式中、

(a) R 1 はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール-C 1-C 4 アルキル、ヘテロアリール-C 1-C 4 アルキル、シクロアルキル-C 1-C 4 アルキルまたは t-ブチルから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である；

(b) R 2 は H、C 1-C 4 アルキル、C 1-C 4 ハロアルキルまたはフェニルである；

(c) R 5 は H、C 1-C 4 アルキル、またはアミノアルキルである；

(d) R 6 はそれぞれ、独立して、H、C 1-C 4 アルキルまたは C 1-C 4 アルコキシである；

20

(e) R 7 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1-C 4 アルキル、C 1-C 4 アルコキシ、C 1-C 4 ハロアルキル、C 1-C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3-C 8 シクロアルキル、チエニルまたはフェニルである；

(f) R 8 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1-C 4 アルキル、C 1-C 4 アルコキシ、C 1-C 4 ハロアルキル、C 1-C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3-C 8 シクロアルキル、チエニル、フェニルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになって、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルを形成する；ならびに、

(g) R 9 は C 1-C 4 アルキルまたは C 1-C 4 ハロアルキルである。

30

【請求項 2 1】

R 2 および R 9 がそれぞれメチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

各 R 6 が H である、請求項 8 または 9 に記載の化合物。

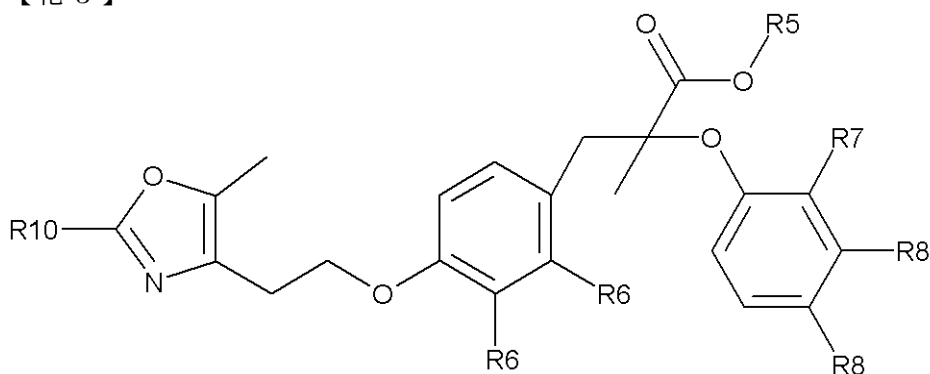
【請求項 2 3】

R 5 が H である、請求項 8、9、または 10 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

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

【化 3】



40

50

式中

- (a) R 5 は H、C 1 - C 4 アルキル、またはアミノアルキルである；
- (b) R 6 はそれぞれ、独立して、H、C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 アルコキシである；
- (c) R 7 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3 - C 8 シクロアルキル、チエニルまたはフェニルである；
- (d) R 8 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3 - C 8 シクロアルキル、チエニル、フェニルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになって、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルを形成する；ならびに、
- (e) R 10 は、フェニル、2-チエニル、3-チエニル、シクロヘキシルまたは 1-メチルシクロヘキシルから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である。

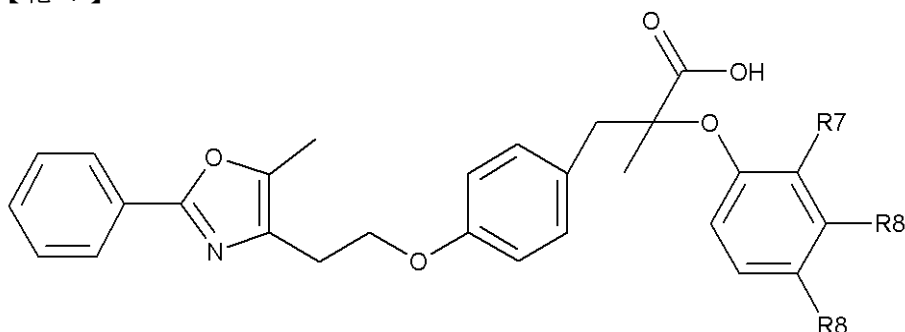
【請求項 25】

R 5 が H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 26】

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

【化 4】



式中

- (a) R 7 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3 - C 8 シクロアルキル、チエニルまたはフェニルであり；ならびに、
- (b) R 8 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3 - C 8 シクロアルキル、チエニル、フェニルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになって、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルを形成する。

【請求項 27】

3 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸を含む、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 28】

(S) - 3 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸を含む、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 29】

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

10

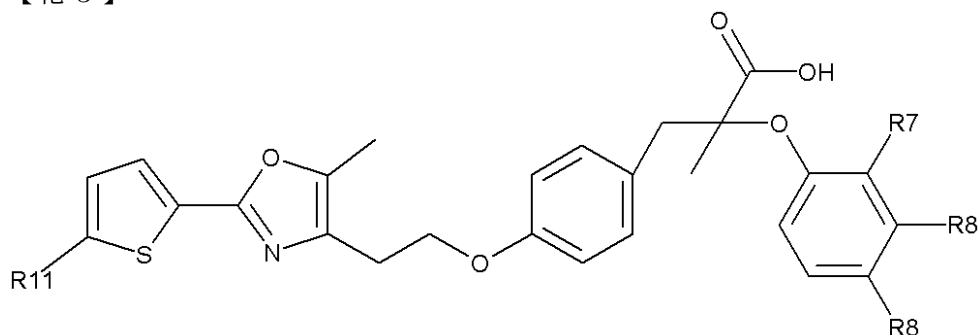
20

30

40

50

【化 5】



10

式中

(a) R 7 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1－C 4 アルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 ハロアルキル、C 1－C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3－C 8 シクロアルキル、チエニルまたはフェニルであり；

(b) R 8 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1－C 4 アルキル、C 1－C 4 アルコキシ、C 1－C 4 ハロアルキル、C 1－C 4 ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3－C 8 シクロアルキル、チエニル、フェニルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになって、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ [1, 3] ジオキサゾール-5-イルを形成する；ならびに、

(c) R 11 は H、C 1－C 4 アルキルまたはハロである。

20

【請求項 3 0】

2-メチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-フェノキシプロピオン酸を含む、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

(S) -2-メチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-フェノキシプロピオン酸を含む、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-p-トリルオキシプロピオン酸を含む、請求項 17 に記載の化合物。

30

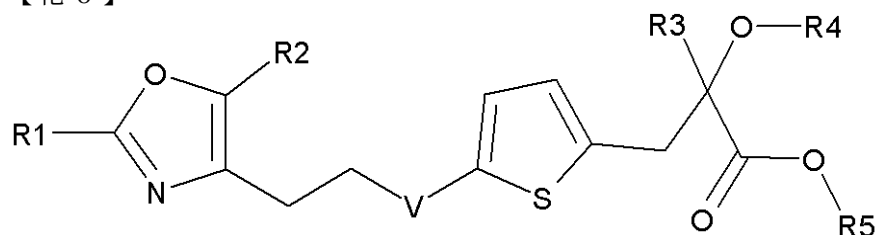
【請求項 3 3】

(S) -3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-p-トリルオキシプロピオン酸を含む、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

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

【化 6】



40

式中

(a) R 1 はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール-C 1－C 4 アルキル、ヘテロアリール-C 1－C 4 アルキル、シクロアルキル-

50

C 1 - C 4 アルキルまたは t - ブチルから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である；

(b) R 2 は H、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 ハロアルキルまたはフェニルである；

(c) V は C、C (OH) または C (O) である；

(d) R 3 は C 1 - C 4 アルキルまたは C 1 - C 4 ハロアルキルである；

(e) R 4 は置換されているか、あるいは置換されていないフェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル基である；ならびに、

(f) R 5 は H、C 1 - C 4 アルキル、またはアミノアルキルである。

【請求項 35】

10

化合物が放射性ラベルされている、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 36】

化合物がトリチウム化されている、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 37】

2 - メチル - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - (キノリン - 6 - イルオキシ) - プロピオン酸である化合物。

【請求項 38】

3 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - (キノリン - 6 - イルオキシ) - プロピオン酸である化合物。

20

【請求項 39】

製薬的に許容される担体および請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物。

【請求項 40】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを調節する方法であって、このレセプターを請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物と接触させる工程を含む方法。

【請求項 41】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが α レセプターである、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 42】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが γ レセプターである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 43】

哺乳類の糖尿病の処置方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項 44】

哺乳類の糖尿病の予防方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

40

【請求項 45】

哺乳類がヒトである、請求項 29 または 30 に記載の方法。

【請求項 46】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 47】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが γ レセプターである、請求項 32 に記載の方法。

50

【請求項 48】

化合物が血中グルコースレベルを低下させる、請求項 29 または 30 に記載の方法。

【請求項 49】

哺乳類の心血管疾患を処置する方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項 50】

哺乳類の心血管疾患を予防する方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

10

【請求項 51】

哺乳類がヒトである、請求項 35 または 36 に記載の方法。

【請求項 52】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 53】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターが α レセプターである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 54】

化合物が哺乳類におけるトリグリセリドを低下させる、請求項 35 または 36 に記載の方法。

20

【請求項 55】

化合物が哺乳類における低密度リポタンパク質を低下させる、請求項 35 または 36 に記載の方法。

【請求項 56】

化合物が哺乳類における高密度リポタンパク質を増大させる、請求項 35 または 36 に記載の方法。

【請求項 57】

哺乳類の X 症候群を処置する方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の治療有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

30

【請求項 58】

哺乳類の X 症候群を予防する方法であって、請求項 1 から 22 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の有効量をこの哺乳類に投与する工程を含む方法。

【請求項 59】

化合物がペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを増強する、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 60】

化合物が血中グルコースレベルを低下させる、請求項 45 に記載の方法。

40

【請求項 61】

化合物が哺乳類におけるトリグリセリドの血清濃度を低下させる、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 62】

化合物が哺乳類における低密度リポタンパク質の血清濃度を低下させる、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 63】

化合物が哺乳類における高密度リポタンパク質の血清濃度を増大させる、請求項 43 または 44 に記載の方法。

【請求項 64】

50

請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物である、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターによって調節される障害に関する治療において使用するための化合物。

【請求項 6 5】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターによって調節される症状の処置のための医薬品を製造するための、請求項 1 から 2 2 のいずれかに記載の化合物または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の使用。

【請求項 6 6】

請求項 1 に記載の化合物および本明細書中いずれか 1 つの実施例に挙げられた化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物。

10

【請求項 6 7】

本明細書中いずれか 1 つの実施例に実質的に記載されている、請求項 1 に記載の化合物、または製薬的に許容されるその塩、溶媒和物または水和物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター (PPARs) は、核ホルモンレセプタースーパーファミリーのメンバーであり、これは遺伝子発現を調節するリガンド活性化転写因子である。種々のサブタイプの PPARs が発見されている。これらには、PPAR α 、PPAR β または NUC1、PPAR γ および PPAR δ が含まれる。

20

【0002】

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

【0003】

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

30

40

【0004】

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

50

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

【0005】

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

10

【0006】

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

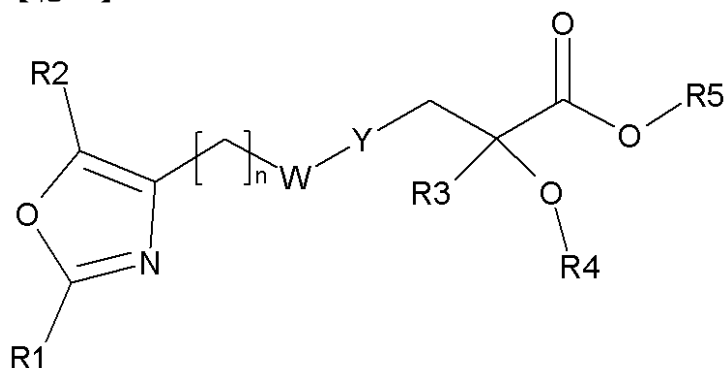
【0007】

発明の要旨

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

【化 7】

20



30

構造式 I

【0008】

構造式 I 中、n は 2、3 または 4 であり、W は CH₂、CH(OH)、C(O) または O である。R₁ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール-C₁-C₄アルキル、ヘテロアリール-C₁-C₄アルキル、シクロアルキル-C₁-C₄アルキルまたは t-ブチルから選択される置換されていないか、あるいは置換されている基である。R₂ は H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキルまたはフェニルである。Y はチオフェン-2, 5-ジイルまたはフェニレンからなる置換されていないか、あるいは置換されている基である。R₃ は C₁-C₄アルキルまたは C₁-C₄ハロアルキルである。R₄ は置換されているか、あるいは置換されていないフェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリル、ピリジルまたはベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル基である。R₅ は H、C₁-C₄アルキル、またはアミノアルキルである。

40

【0009】

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

【0010】

別の態様では、本発明は、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを、構造式 I によって表される少なくとも 1 つの化合物、および製薬的に許容されるその塩、溶媒和物およ

50

び水和物と接触させることによって調節する方法に関する。

【0011】

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

【0012】

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

グルコース、インシュリン、トリグリセリド、脂肪酸および／またはコレステロール。さらに、この化合物は、これらの症状の処置に現在用いられている化合物より少ない副作用しか示さない。 10

【0013】

発明の詳しい説明

本発明を記載するのに用いられる用語は、本明細書中で以下の意味を有する。

【0014】

本明細書中で用いられる「アルキル基」には、直鎖または分岐鎖のC1-C4炭化水素が含まれ、これは完全に飽和である。

【0015】

本明細書中で用いられる「シクロアルキル基」には、C3-C8炭化水素であって、部分的または完全に飽和であるものが含まれる。 20

【0016】

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

【0017】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール基」とは、少なくとも1のヘテロ原子、例えば窒素、硫黄または酸素を含む芳香族環系である。ヘテロアリール基には、チエニル（「チオフェニル」と称されることもある）、ピリジル、ピロリル、ベンゾフラニル、イソオキサゾリル、およびピリミジニルが含まれる。 30

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

本明細書中で用いられるシクロアルキル-C1-C4-アルキル基とは、1-4炭素原子を有するアルキル基によって化合物に連結されているシクロアルキル置換基である。 40

【0021】

アミノアルキル基とは、式： $-NR_{12}R_{12}$ （式中、各 R_{12} は独立してC1-C6アルキルであるか、あるいは両 R_{12} はそれらが結合している窒素といっしょになって5または6員ヘテロシクロアルキルを形成する）で示される少なくとも1のアミンで置換されている1-6炭素原子を有するアルキル基である。

【0022】

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

【0023】

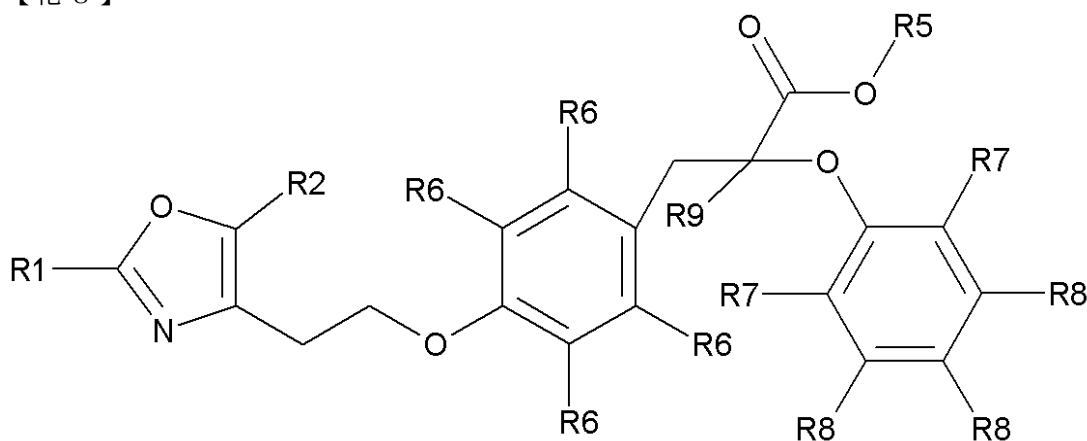
アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキル基に関する置換基には、ハロ、カルボキシ、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4ハロアルキル、C 1－C 4ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、CHO、ヒドロキシ、C 1－C 4アルカン酸およびC (O) NR 1 3 R 1 3（ここに各R 1 3は独立して、HまたはC 1－C 4アルキルである）が含まれる。チオフェン－2，5－ジイルおよびフェニレンに関する置換基には、H、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4ハロアルキルおよびC 1－C 4ハロアルコキシが含まれる。

【0024】

好ましくは、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物に伴い、構造式 I I：

【化 8】

10



20

によって示される構造を有する。

【0025】

構造式 I I 中、R 1、R 2およびR 5は構造式 I に関して定義されるとおりであり、R 6は独立して、H、C 1－C 4アルキルまたはC 1－C 4アルコキシである。さらにR 7はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4ハロアルキル、C 1－C 4ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3－C 8シクロアルキル、チエニルまたはフェニルである。R 8はそれぞれ、独立して、H、ハロ、C 1－C 4アルキル、C 1－C 4アルコキシ、C 1－C 4ハロアルキル、C 1－C 4ハロアルコキシ、ニトロ、メタンスルホニル、C 3－C 8シクロアルキル、チエニル、フェニルであるか、あるいはそれらが結合しているフェニルといっしょになって、ナフチル、1，2，3，4－テトラヒドロナフチル、キノリルまたはベンゾ[1，3]ジオキソール－5－イルを形成する。さらにR 9はC 1－C 4アルキルまたはC 1－C 4ハロアルキルである。

30

【0026】

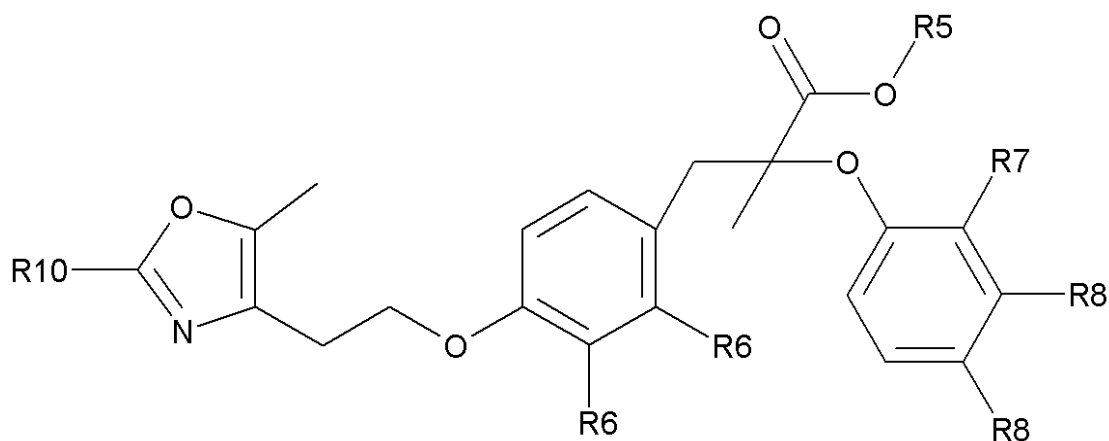
構造式 I I を有する化合物の例には、例えば、実施例 1－89および92－140に記載の化合物が含まれる。

【0027】

より好ましくは、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物を伴い、以下の構造式 I I

40

【化 9】



10

構造式 I I I

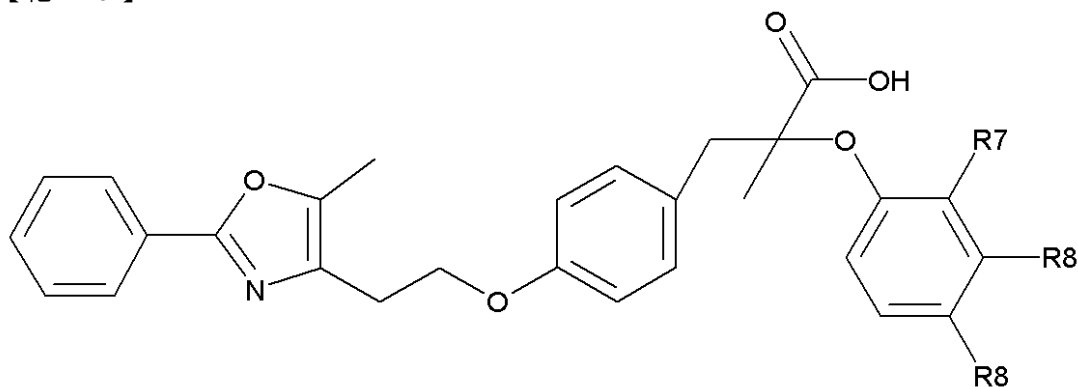
【0028】

構造式 I I I 中、R 5、R 6、R 7 および R 8 は構造式 I および I I に関して定義されるとおりであり、R 1 0 は、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、シクロヘキシルまたは1-メチルシクロヘキシルから選択される置換されていないか、または置換されている基である。

【0029】

さらにより好ましくは、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物を伴って、構造式 I 20 V または V によって示される構造を有する。

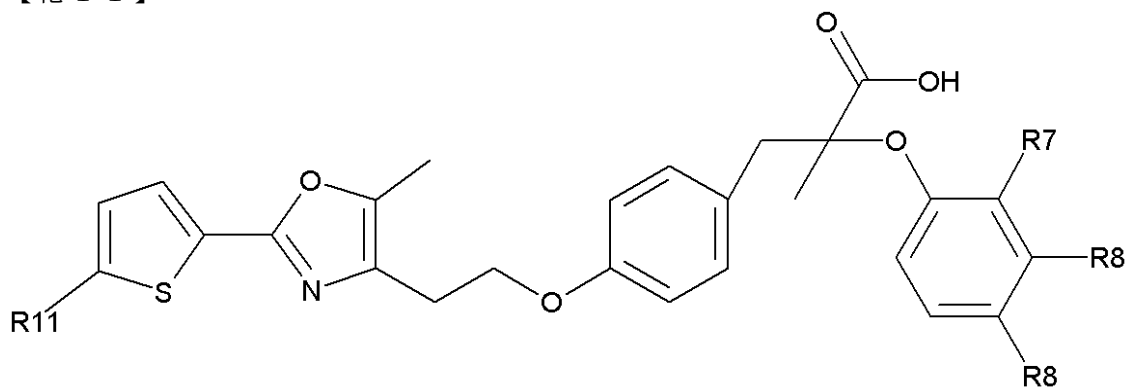
【化10】



30

構造式 I V

【化11】



40

構造式 V

【0030】

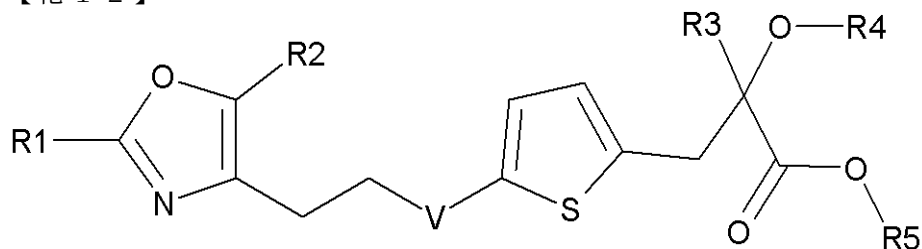
構造式 I V および V 中、R 7 および R 8 は構造式 I I に関して定義されるとおりであり、R 1 1 はH、ハロまたはC 1 - C 4 アルキルである。

50

【0031】

別の態様では、本発明の化合物は、その対応する医薬組成物を伴って、構造式 V I によって示される構造を有する。

【化12】



10

構造式 V I

【0032】

構造式 V I 中、R 1、R 2、R 3、R 4 および R 5 は構造式 I に関して定義されるとおりであり、V は C、C (OH) または C (O) である。

【0033】

構造式 I の化合物は、1 またはそれ以上のキラル中心を含有し、種々の光学活性型で存在し得る。構造式 I の化合物が 1 キラル中心を含有する場合、この化合物は 2 エナンチオマー型で存在し、本発明には、両エナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物、例えばラセミ混合物が含まれる。エナンチオマーは当業者に既知の方法、例えば結晶化によって分離可能なジアステレオ異性体塩の形成；例えば結晶化、気体-液体または液体クロマトグラフィーによって分離可能なジアステレオ異性体誘導体または複合体の形成；エナンチオ選択的試薬、例えば酵素によるエステル化を用いる 1 エナンチオマーの選択反応；または、キラル環境下、例えばキラル支持体、例えば結合キラルリガンドを伴うシリカ上またはキラル溶媒の存在下での気体-液体または液体クロマトグラフィーによって分割できる。上記分離手法のいずれかによって所望のエナンチオマーが別の化学物質に変換される場合、所望のエナンチオマー型を遊離するさらなる工程が必要であることが理解されよう。別法では、光学活性の試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成によってか、あるいは一方のエナンチオマーを不斉変換によって他方のエナンチオマーに変換することによって特定のエナンチオマーを合成することができる。

20

30

【0034】

より好ましい態様では、本発明化合物は S-エナンチオマーである。最も好ましい態様では、化合物は (S)-3-{4-[2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸、(S)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシプロピオン酸、および (S)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-p-トリルオキシプロピオン酸である。

【0035】

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

40

【0036】

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

【0037】

50

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

【0038】

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

10

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

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

20

【0042】

酸性部分のせいで、構造式 I の化合物は製薬的に許容される塩基と塩を形成する。塩基付加塩のいくつかの例には、金属塩、例えばアルミニウム；アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウムまたはカリウム；ならびにアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム、マグネシウム、アンモニウム、または置換されたアンモニウム塩が含まれる。置換されたアンモニウム塩の例には、例えば、低級アルキルアミン、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、例えば 2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン、例えばビスシクロヘキシルアミンまたはジベンジルピペリジン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン (dehydroabietylamine)、N, N'-ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン (glucamine)、N-メチルグルカミン；ピリジン型の塩基、例えばピリジン、コリジン (collidine)、キニン (quinine) またはキノリン；および塩基性アミノ酸、例えばリシンおよびアルギニンの塩が含まれる。

30

【0043】

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

40

【0044】

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

50

【0045】

これらの塩は当業者に既知の方法によって調製することができる。

【0046】

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

【0047】

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

10

【0048】

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

20

【0049】

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

【0050】

用語「製薬的（医薬的）に許容される」とは、担体、希釈剤、賦形剤および塩が組成物の他の成分とコンパチブルでなければならず、その服用者に有害であってはならないことを意味する。本発明の医薬組成物は、周知で容易に入手可能な成分を用いて当分野に既知の手法により製造される。

30

【0051】

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

【0052】

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

【0053】

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

40

【0054】

「哺乳類」とは、分類学上哺乳類綱のメンバーである個々の動物を意味する。哺乳類綱に

50

は、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウス、およびラットが含まれる。

【0055】

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

10

【0056】

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

20

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

治療有効量の構造式Iの化合物は、X症候群の処置、糖尿病、肥満の処置、トリグリセリドレベルの減少、高密度リポタンパク質の血漿レベルの増大、およびアテローム性動脈硬化症の発症の危険性の処置、予防または減少、および哺乳類、特にヒトにおける第一の、またはその後のアテローム性動脈硬化性疾患イベントを有する危険性の予防または減少に有用な医薬品の製造に用いることができる。概して、治療有効量の本発明の化合物は、（1）典型的に、患者の血清グルコースレベル、またはより具体的には、HbA1cを約0.7%またはそれ以上減少させ；（2）典型的に、患者の血清トリグリセリドレベルを約20%またはそれ以上減少させ、ならびに（3）患者の血清HDLレベルを増大させる。好ましくは、HDL量は約30%またはそれ以上増大する。

30

【0060】

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

40

【0061】

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

【0062】

本明細書中で用いられるX症候群には、前糖尿病インシュリン耐性症候群および結果としてのその合併症、インシュリン耐性、非インシュリン依存性糖尿病、異脂肪血症、高血糖

50

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

【0063】

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

10

【0064】

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

20

【0065】

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

30

【0066】

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

40

【0067】

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

【0068】

本発明の化合物を用いる投与計画は、医学または獣医学分野の当業者により、服用者の種

50

、年齢、体重、性、および医学的症状、処置される症状の重篤度、投与経路、服用者の代謝および排泄機能のレベル、用いられる投与量、用いられる具体的化合物およびその塩など（これらに限定されない）を含む種々の要因を考慮して選択される。

【0069】

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

【0070】

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

10

【0071】

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

20

【0072】

錠剤またはカプセル剤の剤型での経口投与に関して、活性成分を、経口の、無毒の、製薬的に許容される担体、例えばラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなど（これらに限定されない）と；任意的に崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、メイズ、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンガム、アルギン酸またはその塩例えばアルギン酸ナトリウムなど（これらに限定されない）；および任意的に結合剤、例えばゼラチン、アカシア、天然糖、ベーターラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど（これらに限定されない）；ならびに任意的に、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルクなど（これらに限定されない）とともに混合することができる。単位投与剤型がカプセル剤である場合、上記型の物質に加えて、液状担体、例えば脂肪油を含有させることができる。

30

【0073】

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

40

【0074】

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

【0075】

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

50

ェリーまたはオレンジフレーバーを含有させることができる。

【0076】

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

【0077】

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

【0078】

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

10

【0079】

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

20

【0080】

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

【0081】

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

30

40

【0082】

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

【0083】

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

50

ーとして鼻腔内投与できる。

【0084】

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

【0085】

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

10

【0086】

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

【0087】

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

20

【0088】

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

30

【0089】

製剤例1

以下の成分を用いて、ゼラチン硬カプセル剤を製造する。

	量 (mg／カプセル)
活性成分	250
乾燥デンプン	200
ステアリン酸マグネシウム	10
総量	460mg

40

【0090】

製剤例2

以下の成分を用いて錠剤を製造する。

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

10

成分を混合し、各 6 6 5 m g 重量の錠剤を成形する。

【 0 0 9 1 】

製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を調製する。

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

20

活性成分をエタノールと混合し、混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、3 0 ℃に冷却し、充填装置に移す。必要量をステンレス鋼容器に移し、残りのプロペラントで希釈する。次いでバルブユニットをこの容器に取り付ける。 30

【 0 0 9 2 】

製剤例 4

各 6 0 m g の活性成分を含む錠剤を以下のように作成する。

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

40

活性成分、デンプンおよびセルロースを N o . 4 5 メッシュ米国ふるいに通し、十分に混 50

合する。ポリビニルピロリドンを含有する水溶液を得られた粉末と混合し、次いで混合物をNo. 14メッシュ米国ふるいに通す。このように作成された顆粒を50℃で乾燥し、No. 18メッシュ米国ふるいに通す。カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクをあらかじめNo. 60メッシュ米国ふるいに通しておき、これを次いで顆粒に加え、混合した後、打錠機で成形し、各150mg重量の錠剤を得る。

【0093】

製剤例5

各80mgの活性成分を含有するカプセル剤を以下のように作成する。

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
総量	200mg

10

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュ米国ふるいに通し、200mg量をゼラチン硬カプセルに充填する。

20

【0094】

製剤例6

各225mgの活性成分を含有する坐剤を以下のように作製する。

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2,000mg
総量	2,225mg

30

活性成分をNo. 60メッシュ米国ふるいに通し、必要最小限の加熱を用いてあらかじめ融解しておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次いで混合物を呼称2g容量の坐剤型に注ぎ、冷却する。

【0095】

製剤例7

各50mgの活性成分を含有する懸濁剤を以下のように作成する。

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

10

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

【0096】

製剤例 8

20

静脈内製剤を以下のように作成する。

活性成分	1 0 0 m g
等張食塩水	1 , 0 0 0 m L

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

【0097】

本発明化合物のさらに別の態様では、化合物を、例えば炭素-14を用いて放射性標識するか、あるいはトリチウム化する。放射性標識化またはトリチウム化化合物は、新規 P P A R α および P P A R γ アゴニストを同定するインビトロアッセイ用の参照標準として有用である。

30

【0098】

合成

本発明の化合物は、2-(R1-置換)-5-R2-置換-オキサゾール-4-イルエチルスルホニルエステルを3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-R4-オキシプロピオン酸または3-(5-ヒドロキシチオフエン-2, 5-ジイル)-2-R4-オキシプロピオン酸と反応させることによって形成された。一般に、スルホニルエステル化学中間体は、反応式 I A および I B に示される2の異なる経路を介して合成され、一方、反応式 I I はプロピオン酸化学中間体の作成に用いられる典型的な合成方法である。これら化学中間体からの本発明化合物の製造は反応式 I I に示されている。

40

【0099】

反応式 I A では、第一工程は、酸、例えば濃塩酸水溶液または、好ましくは、塩酸ガスで飽和された酢酸の存在下における、構造式 I A-1 によって示されるジオンモノオキシムの、構造式 I A-2 によって示される R1-置換アルデヒドとの縮合である。典型的には、約 0 °C ~ 約 20 °C の一定温度で約 15 分 ~ 約 1 時間、酢酸中のジオンモノオキシムおよび R1-置換アルデヒドの溶液を通して塩化水素をバブルする。縮合産物は構造式 I A-3 で示されるオキサゾール n-オキシドである。

【0100】

オキサゾール n-オキシドを、次いで不活性溶媒、例えばジクロロメタンまたはクロロホ

50

ルム中、リンオキシハライド、例えば酸塩化リンまたは酸臭化リンで処理し、構造式 I A-4 によって示される 2-(R1-置換)-4-ハロメチルーオキサゾールを形成させる。この反応は、典型的に、用いる溶媒の還流温度で行い、約 15 分～約 1 時間で完了する。

【0101】

次いで、2-(R1-置換)-4-クロロメチルーオキサゾールをシアニドおよびヨーダイド塩で処理し、構造式 I A-5 で示される 2-(R1-置換)-4-シアノメチルーオキサゾールを形成する。この反応は典型的に、極性非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、約 30℃～約 120℃の温度で約 1 時間～約 6 時間行う。好ましくは、シアニドおよびヨーダイド塩はシアン化カリウムおよびヨウ化カリウムである。

10

【0102】

2-(R1-置換)-4-シアノメチルーオキサゾールのシアノ基は、アルカリ金属の水酸化物で処理することによって、カルボン酸基に変換し、構造式 I A-6 によって示される 2-(R1-置換)-4-カルボキシメチルーオキサゾールを形成する。一般にこの反応は、水溶液中、約 80℃～約 100℃で行う。水性溶液中のアルカリ金属の水酸化物の濃度は典型的に約 25%～約 85% (重量/容量) である。好ましくは、アルカリ金属の水酸化物は水酸化カリウムである。

【0103】

次いで、2-(R1-置換)-4-カルボキシメチルーオキサゾールをカルボン酸還元剤、例えばボランまたは水素化アルミニウムリチウムと反応させ、構造式 I A-7 によって示される 2-(R1-置換)-4-(2-ヒドロキシエチル)-オキサゾール中間体を形成する。この反応は典型的に、エーテル溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、またはエチルエーテル中の無水条件下で行う。用いられる還元剤がボランである場合、これは典型的に、エーテル溶媒との複合体、例えば BH_3-THF 複合体を形成する。エーテル溶媒中の濃度約 0.5 M～約 1.5 M のボラン複合体を有する溶液を、エーテル溶媒中の 0.1 M～1.3 M の 2-(R1-置換)-4-カルボキシメチルーオキサゾールの溶液に滴加する。反応温度は約 20℃～約 40℃である。典型的には、この反応は約 1 時間～約 5 時間で完了する。

20

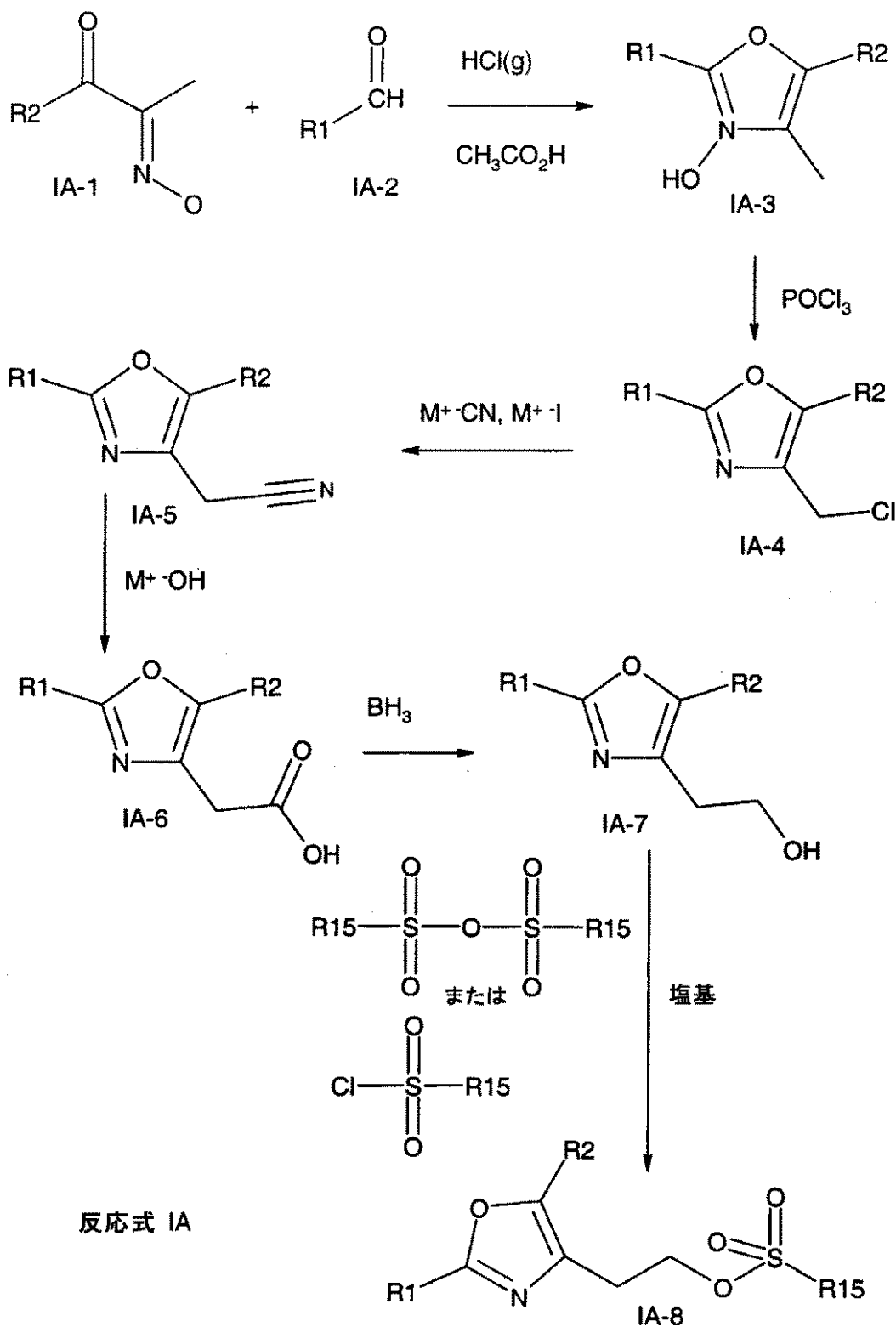
【0104】

次いで構造式 I A-7 によって示される化学中間体を、塩基の存在下、スルホニルの無水物、例えばトシル無水物またはメシル無水物、またはスルホニルハライド、例えばトシルクロライドまたはメシルクロライドで処理することによって、構造式 I A-8 によって示される 2-(R1-置換-オキサゾール-4-イル)エチルスルホニルエステルに変換する。この反応は、典型的に、非プロトン塩基、例えばピリジンまたは N,N-ジメチルアミノピリジン (DMA P) の存在下、非プロトン溶媒、例えばメチレンクロライド中で行う。この反応は約 0.5 時間～約 5 時間で完了する。

30

【0105】

【化 13】



10

20

30

40

50

【0106】

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

【0107】

この酸を、塩基、例えばピリジンおよび無水物、例えば酢酸、n-プロピルまたはトリフ

ルオロ酢酸の無水物で処理し、構造式 I B-4 によって示される R 2-置換ケトンを形成する。この反応は、典型的に、90℃で行い、約90分から約2時間で完了する。

【0108】

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

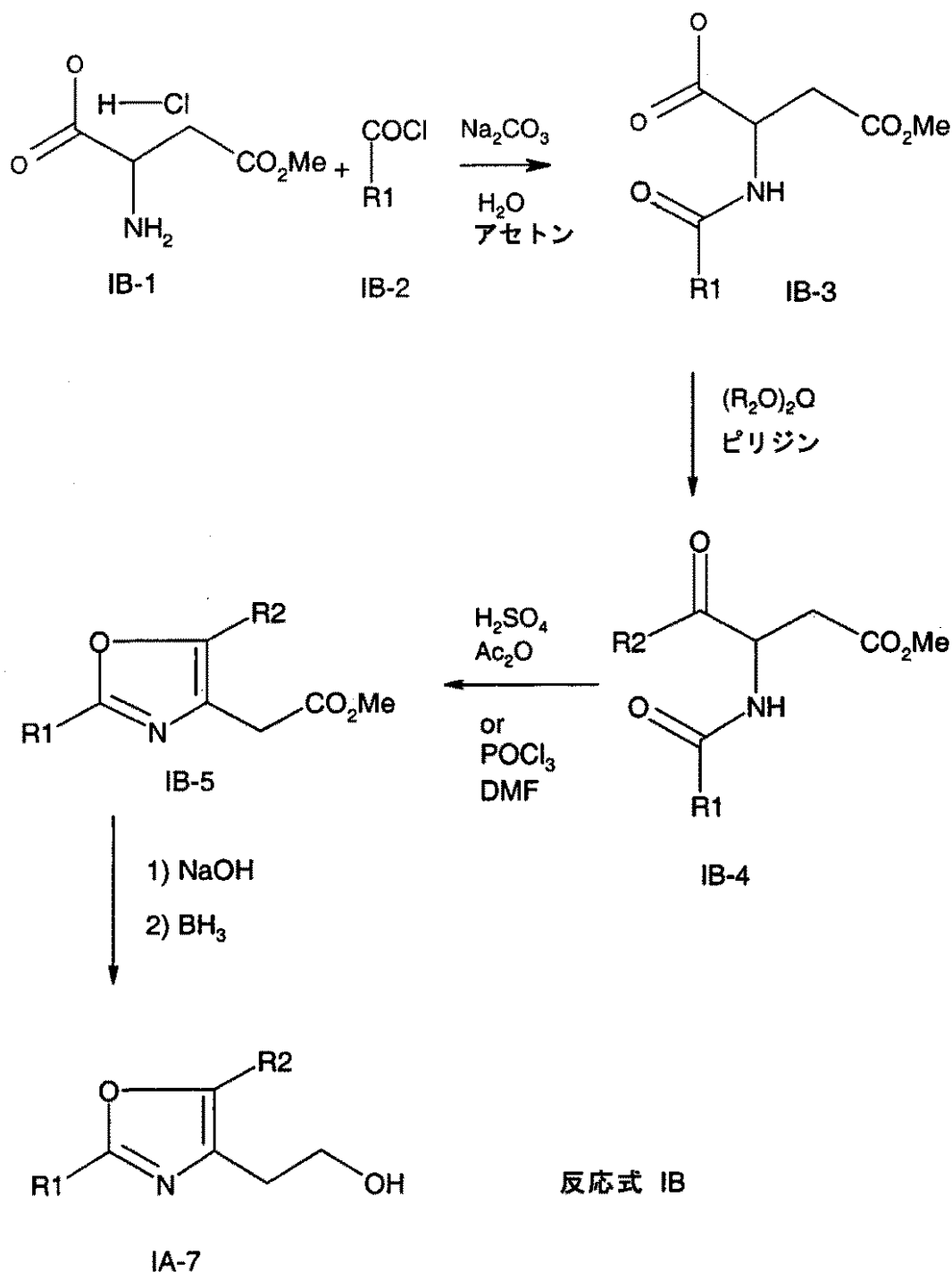
【0109】

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

10

【0110】

【化14】



10

20

30

40

50

【0111】

構造式 II-7 によって示される化合物は反応式 II に記載の方法によって製造できる。この方法中、化合物 II-1 によって示される α-ブロモエステルを、化合物 II-2 によって示されるフェノールと反応させ、化合物 II-3 によって示される α-フェノキシエステルを形成する。この反応は典型的に無水の極性溶媒、例えば DMF 中、約 60℃ から約 110℃ の温度で行う。反応時間は約 10 時間から約 20 時間である。

【0112】

次いで α-フェノキシエステルをアルキルアミドリチウム化合物、例えば LDA (1.1 当量) で脱プロトン化し、エノールを形成した。この反応は典型的に無水の極性非プロトン溶媒中、約 -20℃ から約 -100℃ の温度で行う。約 5 分から約 20 分後、化合物 II-4 で示される 4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを加え、反応物を約 5 分から約 30 分攪拌し、次いで塩化アンモニウムの水溶液でクエンチし、構造式 II-5 によって示

される 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-置換-2-フェノキシプロピオン酸エステルを形成した。

【0113】

約-10℃から約10℃の温度の無水の非プロトン溶媒中の3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-置換-2-フェノキシプロピオン酸エステルの溶液を、ボロントリフルオライドおよびトリエチルシランのエーテル複合体で処理した。この反応物を徐々に室温にあたためた後、約1時間から約2.5時間攪拌した。水性塩基を加えてこの混合物をクエンチし、構造式II-6によって示される3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-置換-2-フェノキシプロパン酸エステルを形成した。

【0114】

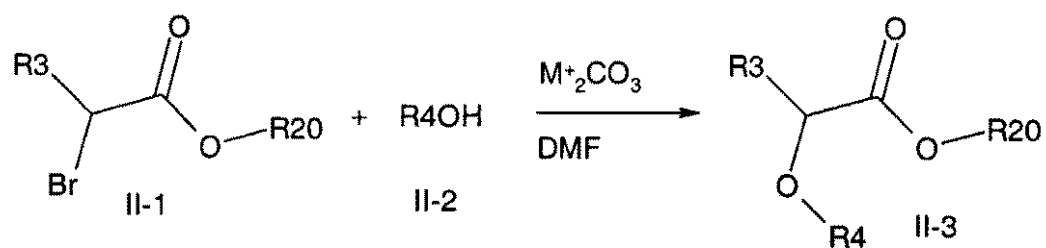
次いで構造式II-6によって示される化合物を処理して、ベンジル保護基を除去し、構造式II-7によって示されるフェノール化合物を形成する。フェノール化合物からベンジル保護基を除去する方法は、Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, pages 156-158 (この全開示内容は引用により本明細書中に包含される)に見出すことができる。ベンジル保護基を除去する好ましい方法は、構造式II-3によって示される化合物を、パラジウム-炭素(Pd-C)触媒の存在下、水素で処理することによる方法である。

【0115】

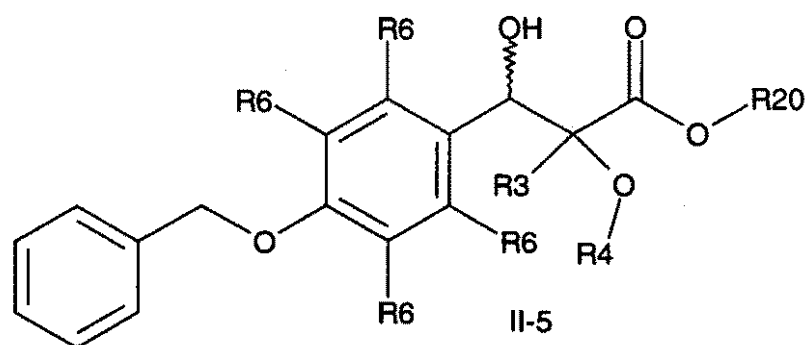
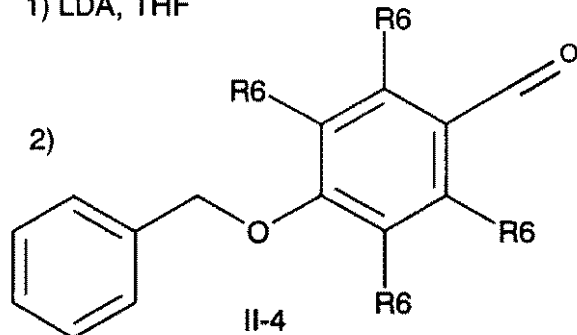
【化15】

10

20

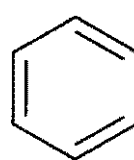


1) LDA, THF

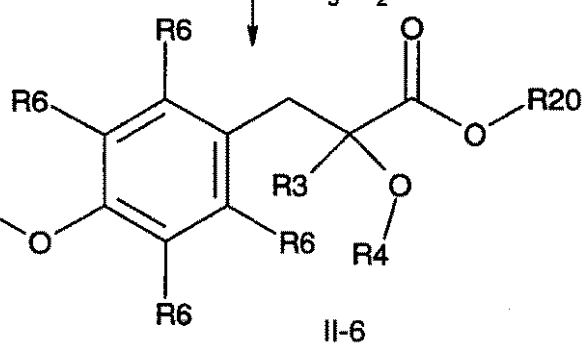


1. $(CF_3CO)_2O$
 CH_2Cl_2
 2. H_2 , Pd/C
 EtOH

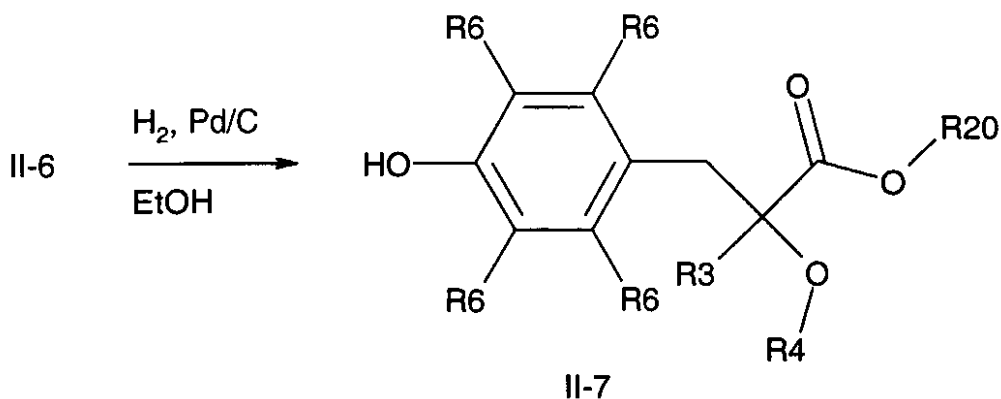
II-7



Et_3SiH ,
 CH_2Cl_2
 $BF_3 \cdot Et_2O$



反応式 II



10

反応式 II (続き)

【0116】

反応式 I I I 中、2-(オキサゾール-4-イル)エチルスルホニルエステルを、次いで、金属カルボナート、例えば炭酸セシウムの存在下で、構造式 I I -7 によって示されるフェノール化合物と反応させ、構造式 I I I -1 によって示される 2-(3-{2-[2-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-フェノキシ)-アルカン酸エステルを形成した。構造式 I I -7 中、R3、R4 および R6 は以前に定義されるとおりであり、R20 は C1-C4 アルキルである。反応は典型的に極性非プロトン溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、約 40℃ から約 70℃ で行い、約 10 時間から約 24 時間進行させた。反応物（すなわち構造式 I A -8 および I I -7 によって示される化合物）は約等モル量で存在するか、あるいは構造式 I A -8 によって示されるスルホニルエステル化合物が約 0.1 M から約 0.5 M 過剰であった。炭酸セシウムは、スルホニルエステルに対し約 1 モル当量から約 1.5 モル当量で存在する。

20

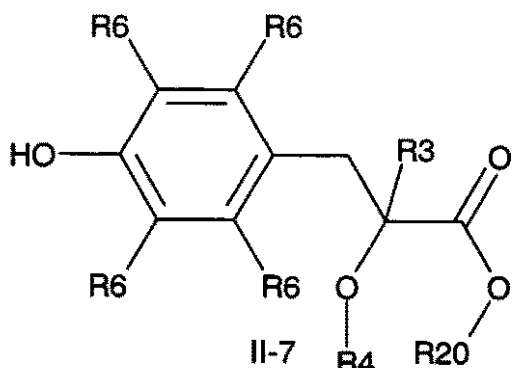
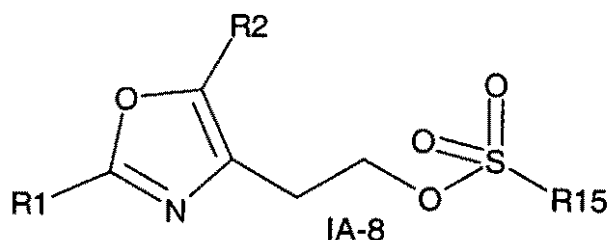
【0117】

別法では、2-(オキサゾール-4-イル)エチルスルホニルエステルを、障害された塩基の存在下で構造式 I I -7 によって示されるフェノールと反応させ、構造式 I I I -1 によって示される 3-(4-{2-[2-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-フェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エステルを形成した。この反応は、典型的に、極性溶媒、例えばアルコール中約 40℃ から約 70℃ で行い、約 24 時間から約 48 時間進行させた。反応物（すなわち構造式 I A -8 および I I -7 によって示される化合物）は約等モル量で存在する。アルカリ金属カルボナートは約 20 モル当量存在し、好ましくは不活性固形支持体、例えばポリスチレンと結合されている。

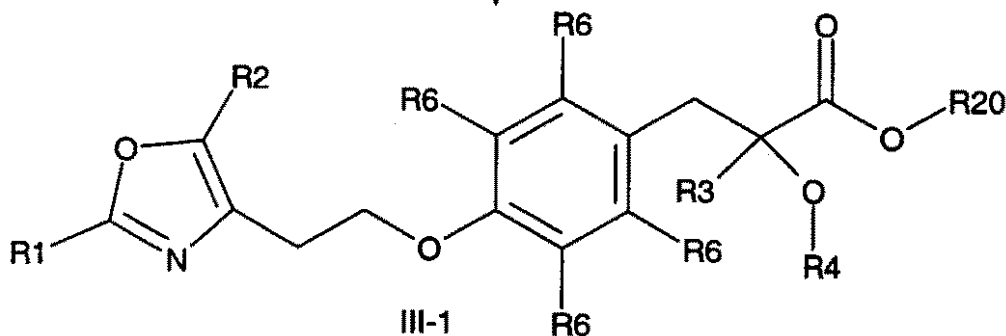
30

【0118】

【化 17】



1. 障害された塩基、アルコール
または
 M^+CO_3 , DMF
2. M^+OH , アルコール、 H_2O



反応式 III

【0119】

R20がC1-C4アルキルである構造式III-1によって示される2-(3-{2-[2-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-フェノキシ)-アルカン酸エステルの加水分解は、典型的に、アルコール溶媒中、過剰の水性アルカリ金属ヒドロキシドの存在下で行う。反応物を約50℃から約60℃の温度で加熱し、約10時間から約24時間進行させ、R20がHである構造式III-1によって示される2-(3-{2-[2-オキサゾール-4-イル]エトキシ}-2-フェノキシ)-アルカン酸を形成した。

【0120】

実施例

機器分析

赤外スペクトルは Perkin Elmer 781 分光器で記録した。 ^1H NMRスペクトルは、Varian 400 MHz 分光器にて、室温で記録した。以下のデータが報告される：内部標準テトラメチルシランからの δ スケール上の化学シフト (ppm)、多重度 (b=ブロード、s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、qn=五重項およびm=多重項)、積分、カップリング定数 (Hz) および割当て。 ^{13}C NMRは、Varian 400 MHz 分光器にて、室温で記録した。テトラメチルシランからの δ スケール上の化学シフト (ppm) が報告され、ここでは溶媒共鳴が内部標準として用いられる ($CDCl_3$ (77.0 ppm) および $DMSO-d_6$ (39.5 ppm))。燃焼分析は、Eli Lilly & Company Microanalytic

10

20

30

40

50

all Laboratory によって行われた。高分解能質量分析は、VG ZAB 3 F
または VG 70 SE 分光器にて得た。分析用薄相クロマトグラフィーは、EM Re
agent 0.25 mm シリカゲル 60-F プレート上で行った。可視化はUV光
を用いて行った。

【0121】

標準的合成手法

本発明の多数の例示化合物の製造にて、特定の標準的合成手法を用いた。これらの標準的
手法は：

標準的手法 (A) : トルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オ
キサゾール-4-イル)-エチルエステル (0.47 g、0.132 mmol) を1ドラ 10
ム、スクリュキャップバイアルに加え、エタノール (0.5 mL) で希釈した。この溶
液に、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-フェノキシプロピオン酸エチルエ
ステル (エタノール中 0.264 M 溶液 0.5 mL、0.132 mmol) およびポリス
チレン結合 1, 5, 7-トリアザビシクロ [4.4.0] dec-5-エン (100
-125 mg、2.6 mmol/g) を加え、バイアルを強く密封した。この反応容器を
、ブロックヒーターにて、55℃で24-48時間、またはTLCもしくはMS分析で出
発物質の消失が示されるまで加熱した。懸濁液をあたためながらろ過し、残留物をエタノ
ール (1 mL) で洗浄した。この溶液を水性 NaOH (5 N 溶液 100 μL) で処理し、
バイアルを強く再密封した。この溶液を、ブロックヒーターにて、55℃で3-16時間 20
、またはMS分析で加水分解の完了が示されるまで加熱した。窒素流を用いるか、あるい
は減圧下で溶媒を除去し、残留物を水 1 mL に再溶解した。溶液を水性 HCl (5 N 溶液
、150 μL) で酸性化し、これによりしばしば生成物が沈殿した。懸濁液をジクロロメ
タン (3 mL) で希釈し、得られた二相溶液を、Chrom-Elut カラムを通して
ろ過し、水を除去した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を質量関連 HPLC によ
って精製し、分析的に純粋な物質を得た。精製後の最終収量 25%。

【0122】

標準的手法 (B) : エタノール (2 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2
-メチル-2-m-トリルオキシプロピオン酸エチルエステル (0.095 g、0.0
30 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニル-オキサ
ゾール-4-イル)-エチルエステル (0.108 g、0.030 mmol) および 32 30
5メッシュ K_2CO_3 (0.084 g、0.60 mmol) の混合物を、 N_2 下で24時
間加熱還流した。水性 5 N NaOH (0.5 mL) およびさらなるエタノール (1 mL
) をこの反応混合物に加え、さらに2時間加熱還流した。反応物を冷却し、溶媒を減圧下
で除去した。残留物を水性 1 N HCl (5 mL) で酸性化し、水および CH_2Cl_2 で
抽出し、Varian Chem Elut 1003 カートリッジに通して有機層を乾燥
した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物 0.134 g を得、これを LCMS によって
精製し、分析的に純粋な 2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オ
キサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-m-トリルオキシプロピオン
酸 0.036 g (25%) を得た。

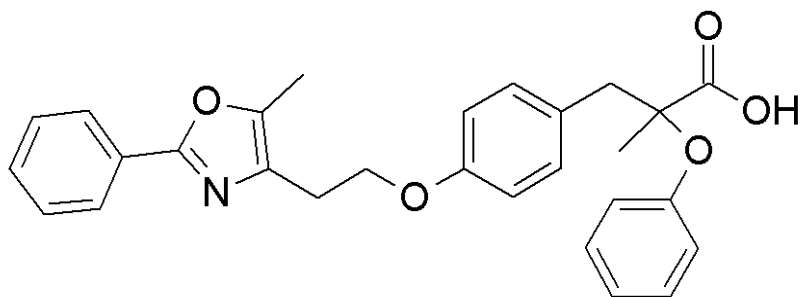
【0123】

実施例化合物

実施例 1

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

【化18】



上に示す標題化合物を、以下に記載のように製造した。

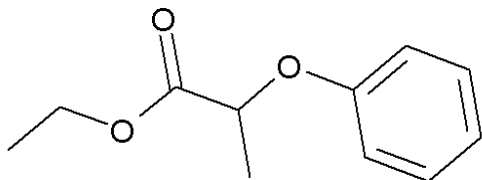
10

【0124】

工程 A

2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル

【化19】



20

フェノール（28.5 g、0.30 mol）、Cs₂CO₃（197.0 g、0.61 mol）、およびエチル 2-ブロモプロピオナート（54.3 g、0.30 mol）を無水のN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（1000 mL）中で混合し、窒素雰囲気下90℃で攪拌した。16時間後、DMFを減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル（300 mL）中に溶解し、水で2回、ブラインで1回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、上記2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを金色油状物として得た（48.5 g、83%）。

¹H NMR（250 MHz, CDCl₃）：δ 7.31（d, 2H, J=7.8）, 7.02（t, 1H, J=7.9）, 6.93（d, 2H, J=7.8）, 4.79（q, 1H, J=6.1）, 4.26（q, 2H, J=7.2）, 1.66（d, 3H, J=6.1）, 1.24（t, 3H, J=7.2）。MS [EI+] 195（M+H）⁺。

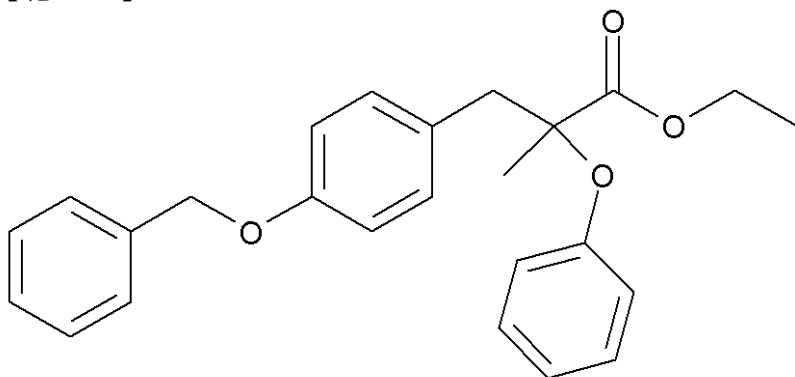
30

【0125】

工程 B

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

【化20】



40

リチウム ジイソプロピルアミド（LDA）の溶液（16.5 mL、24.7 mmol、シクロヘキサン中1.5 M）を乾燥氷/アセトン浴中-78℃に冷却し、次いで、無水テ

50

トラヒドロフラン (THF) (30 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (4.79 g、24.7 mmol) の溶液に加え、窒素雰囲気下で -78 °C に冷却した。5 分後、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (4.76 g、22.4 mmol) を一度に加えた。10 分間攪拌した後、反応混合物を水性 NH₄Cl の飽和溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物を室温にあたためた。二相の混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、分割し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ 600 g、25 × 200 mL フラクション、ヘキサン中 0-20% 酢酸エチル グラジエント溶出) によって精製し、2-フェノキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステルの分離できないジアステレオマーの混合物として無色の油状物 (3.84 g、42%) を得、これをさらに特徴付けするか、あるいは精製することなしに用いた。

10

R_f = 0.32 (4:1 ヘキサン:酢酸エチル中)。

【0126】

無水の CH₂Cl₂ (30 mL) 中、2-フェノキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (3.84 g、9.5 mmol) を 0 °C に冷却し、BF₃ · Et₂O (1.16 mL、9.5 mmol) およびトリエチルシラン (1.51 mL、9.5 mmol) で処理した。この混合物を 2 時間攪拌し、徐々に室温にあたためた。Na₂CO₃ 飽和水溶液 (15 mL) を加え、混合物を強く攪拌した。溶液を分配し、有機層を水およびブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、上記 2-フェノキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物として得た (1.34 g、36%)。R_f = 0.90 (9:1 ヘキサン:酢酸エチル)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.42 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H), 6.98 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (q, 1H, J = 7.1), 3.26 (d, 1H, J = 13.7), 3.13 (d, 1H, J = 13.7), 1.40 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, J = 7.1). MS [EI+] 408 (M + NH₄)⁺。

20

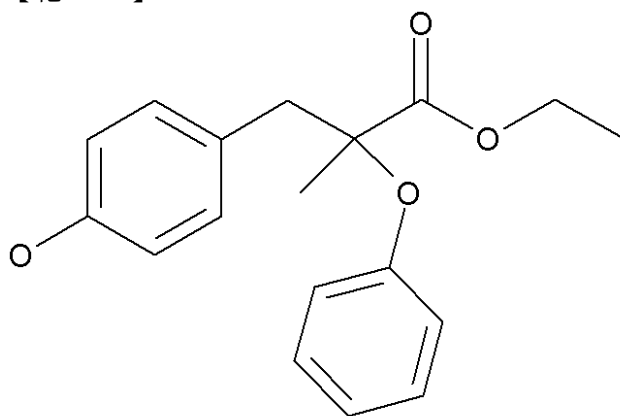
【0127】

工程 C

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

30

【化21】



40

2-フェノキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (830 mg、2.1 mmol) を酢酸エチル (30 mL) 中に溶解し、5% パラジウム-炭素 (300 mg) で処理し、次いで水素雰囲気下で 20 時間攪拌した。セライトを通して懸濁液をろ過し、減圧下で濃縮し、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2

50

ーメチルー2ーフェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物として得た (563 mg、89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.19 (q, 1H, $J=7.1$), 3.23 (d, 1H, $J=12.4$), 3.08 (d, 1H, $J=12.4$), 1.39 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$). MS [EI+] 318 ($M+H$)⁺, [EI-] 359 ($M+OAc$)⁻。

【0128】

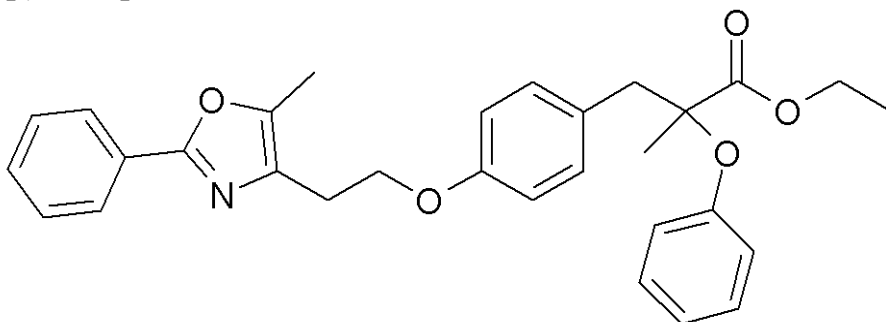
同様に製造した、さらなる3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (約48 g) をキラルクロマトグラフィーによって精製し、個々のエナンチオマーを得た (Chiralcel OD, $8 \times 27\text{ cm}$, ヘプタン, 248 nm; (S)-異性体: 97.2% ee; (R)-異性体: >99% ee)。

【0129】

工程D

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

【化22】



3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (495 mg、1.7 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステル (766 mg、2.2 mmol) および Cs_2CO_3 (700 mg、2.2 mmol) を無水のDMF (25 mL) 中で混合し、窒素雰囲気下55℃で16時間攪拌した。次いでこの混合物を冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、減圧下で濃縮し、粘性の黄色油状物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ100 g、 $60 \times 15\text{ mL}$ フラクション、ヘキサン中0-20%酢酸エチル グラジエント溶出) によって精製し、エチルエステルを無色の油状物 (48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS [EI+] 486 ($M+H$)⁺, [EI-] 484 ($M-H$)⁺。

【0130】

工程E

3-{4-[2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (4.6 g、9.5 mmol) をメタノール (75 mL) に溶解し、強く攪拌しながら2.0 N NaOH (75 mL) で処理すると、わずかな沈殿を生じた。この懸濁液を55℃で18時間加熱し、すべての試薬を完全に溶解させた。次いで減圧下でメタノールを除去し、水性残留物

を、0℃にて、5.0N HCl (75 mL) で酸性化した。懸濁液を酢酸エチルで抽出し、有機溶液をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、白色固形物(94%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, J = 7.8, 8.8), 7.10 (d, 2H, J = 8.8), 6.91 (t, 1H, J = 8.8), 6.81 (d, 2H, J = 7.8), 6.77 (d, 2H, J = 7.8), 4.14 (t, 2H, J = 6.6), 3.14 d, 1H, J = 12.0), 3.01 (d, 1H, J = 12.0), 2.88 (d, 2H, J = 6.6), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI+] 458 (M+H)⁺, 480 (M+Na)⁺, [EI-] 456 (M-H)⁺.

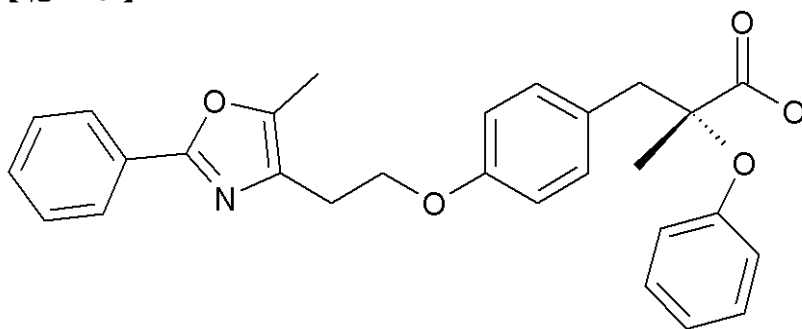
10

【0131】

実施例2

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

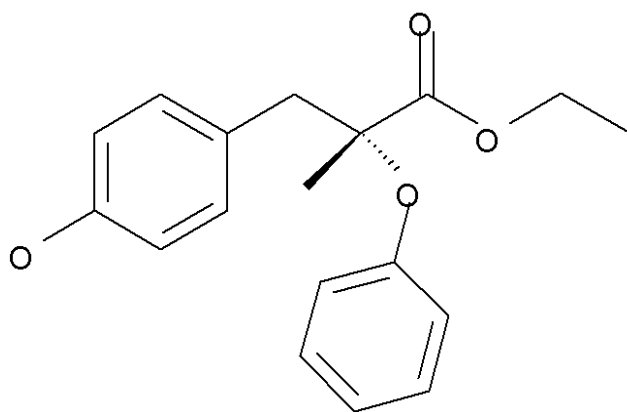
【化23】



20

実施例1、工程C由来の、以下に示す、(R)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル:

【化24】



30

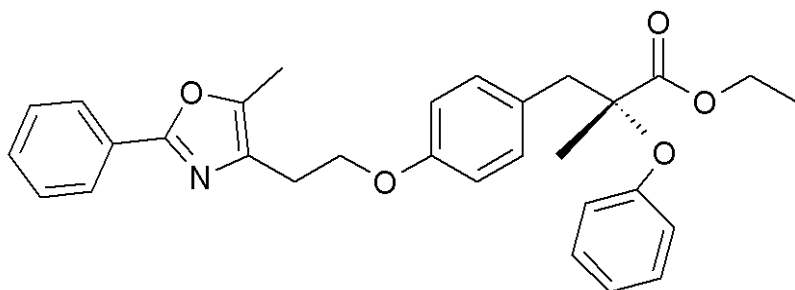
およびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)-エチルエステルを、実施例1工程Dに記載のように反応させ、以下に示す (R)-3-{4-[2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物として得た(61%)。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS [EI+] 486 (M+H)⁺, [EI-] 484 (M-H)⁺.

【化25】

50



【0132】

次いで、実施例1、工程Eに記載の加水分解手法によって、標題化合物をこのフェノキシ
プロピオン酸エチルエステルから製造し、白色固形物（99%）を得た。

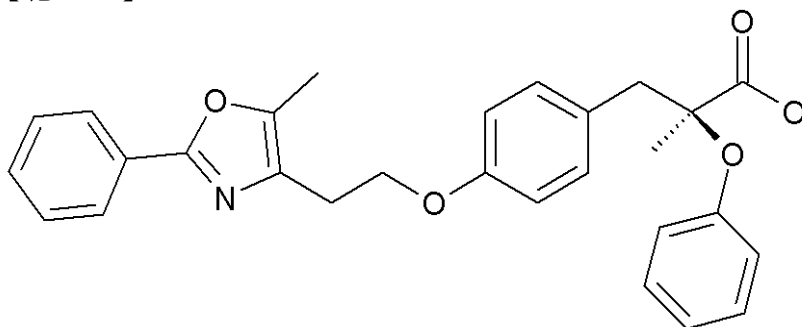
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, $J=7.8, 8.8$), 7.10 (d, 2H, $J=8.8$), 6.91 (t, 1H, $J=8.8$), 6.81 (d, 2H, $J=7.8$), 6.77 (d, 2H, $J=7.8$), 4.14 (t, 2H, $J=6.6$), 3.14 (d, 1H, $J=12.0$), 3.01 (d, 1H, $J=12.0$), 2.88 (d, 2H, $J=6.6$), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI+] 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, [EI-] 456 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

【0133】

実施例3

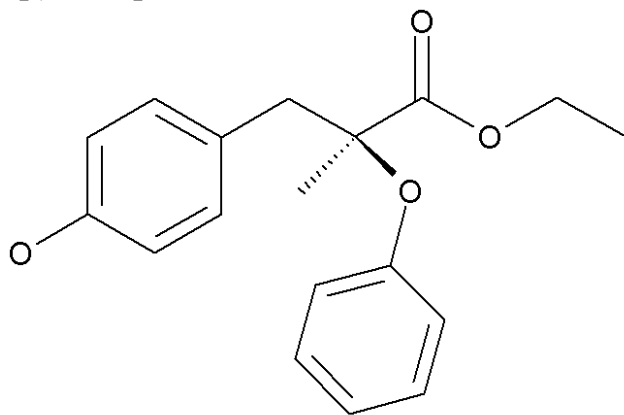
(S)-3-{4-[2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸

【化26】



実施例1、工程C由来の、以下に示す、(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステル

【化27】



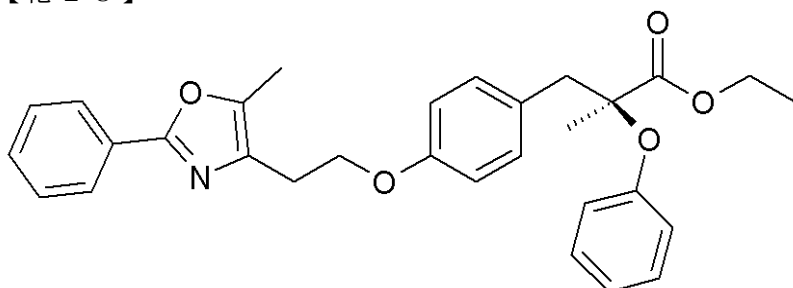
およびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルを、実施例1、工程Dに記載のように反応させ、以下に示す、(

S) - 3 - { 4 - [2 - (2 - フェニル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物 (41 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS [EI +] 486 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI -] 484 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

【化 28】

10



【 0 1 3 4 】

次いで、実施例 1、工程 E の加水分解手法により、標題化合物をこのフェノキシプロピオン酸エチルエステルから製造し、白色固形物 (96 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, $J = 7.8, 8.8$), 7.10 (d, 2H, $J = 8.8$), 6.91 (t, 1H, $J = 8.8$), 6.81 (d, 2H, $J = 7.8$), 6.77 (d, 2H, $J = 7.8$), 4.14 (t, 2H, $J = 6.6$), 3.14 d, 1H, $J = 12.0$), 3.01 (d, 1H, $J = 12.0$), 2.88 (d, 2H, $J = 6.6$), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI +] 458 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI -] 456 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

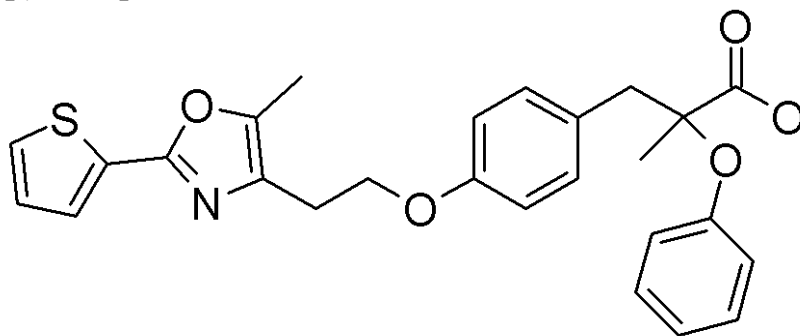
【 0 1 3 5 】

30

実施例 4

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

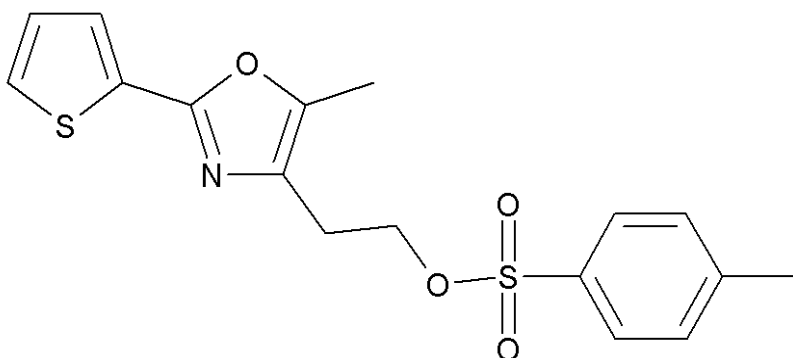
【化 29】



40

以下に示す、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) - エチルエステル

【化 30】

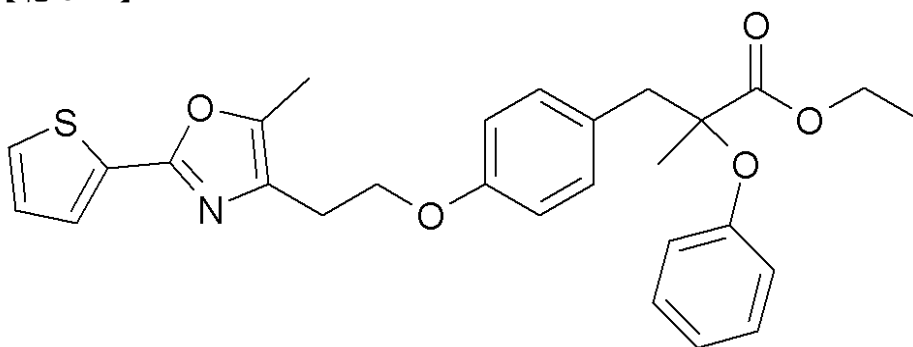


10

を、実施例 1、工程 D に記載のように反応させ、以下に示す、2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物 (30%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS [EI+] 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 490 ($\text{M} - \text{H}$)⁺. 20

【化 3 1】



30

【0136】

次いで、実施例 1、工程 E の加水分解手法を用いて、標題化合物をこのフェノキシプロピオン酸エチルエステルから製造し、白色固形物 (88%) を得た。

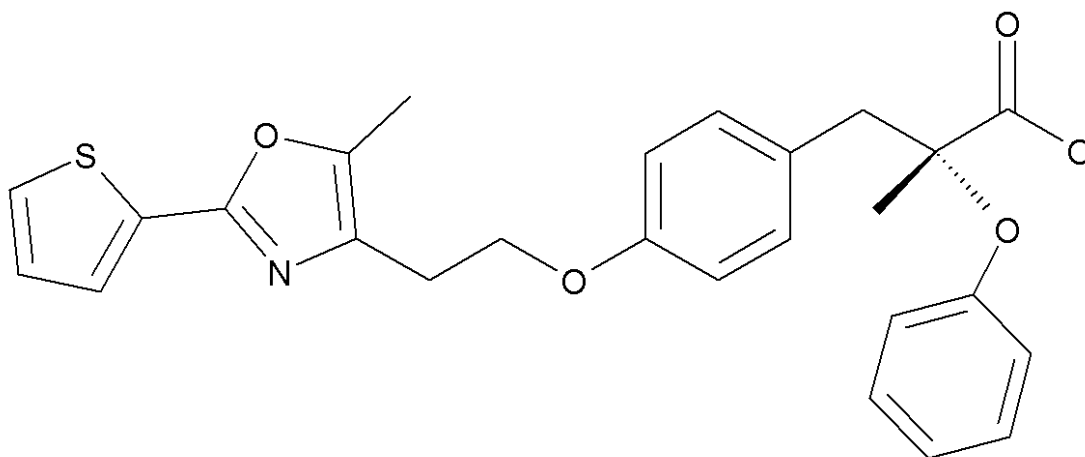
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.70 (d, 1H, $J = 5.1$), 7.57 (d, 1H, $J = 3.5$), 7.23 (t, 2H, $J = 7.4$), 7.15 (dd, 1H, $J = 3.5, 5.1$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.93 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.8$), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.79 (d, 2H, $J = 7.8$), 4.14 (t, 2H, $J = 6.6$), 3.15 (d, 1H, $J = 13.7$), 3.03 (d, 1H, $J = 13.7$), 2.87 (t, 2H, $J = 6.6$), 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS [EI+] 464 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 462 ($\text{M} - \text{H}$)⁺. HPLC: T = 2.78 分, 純度 99%. 40

【0137】

実施例 5

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

【化 3 2】



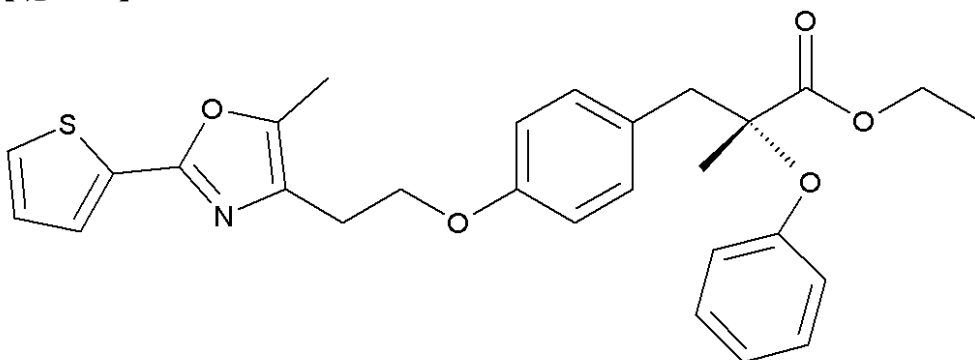
10

(R)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルを実施例 1、工程 D に記載のように反応させ、以下に示す、(R)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物 (54%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13, (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS [EI+] 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 490 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

20

【化 33】



30

【0138】

次いで、実施例 1、工程 E に記載の加水分解手法を用いて標題化合物を製造し、白色固形物 (78%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.70 (d, 1H, $J = 5.1$), 7.57 (d, 1H, $J = 3.5$), 7.23 (t, 2H, $J = 7.4$), 7.15 (dd, 1H, $J = 3.5, 5.1$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.93 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.8$), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.79 (d, 2H, $J = 7.8$), 4.14 (t, 2H, $J = 6.6$), 3.15 (d, 1H, $J = 13.7$), 3.03 (d, 1H, $J = 13.7$), 2.87 (t, 2H, $J = 6.6$), 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS [EI+] 464 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 462 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

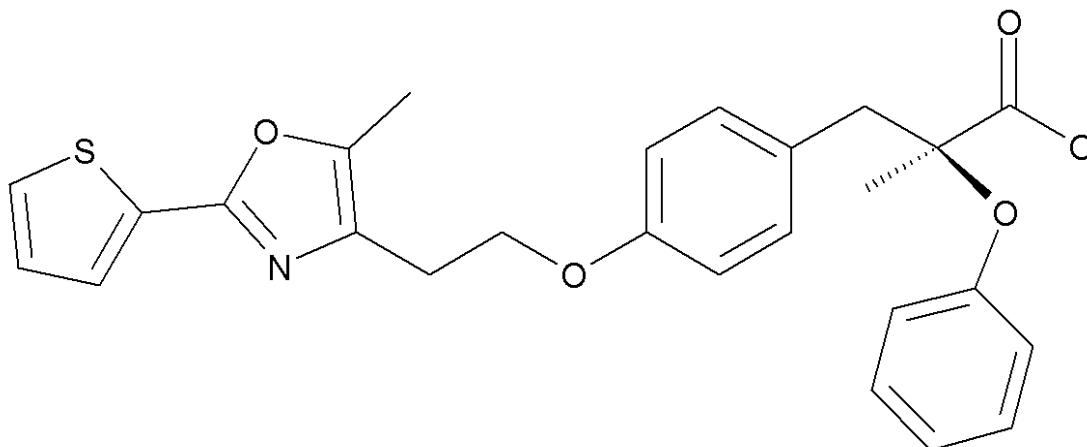
【0139】

50

実施例 6

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

【化 3 4】



10

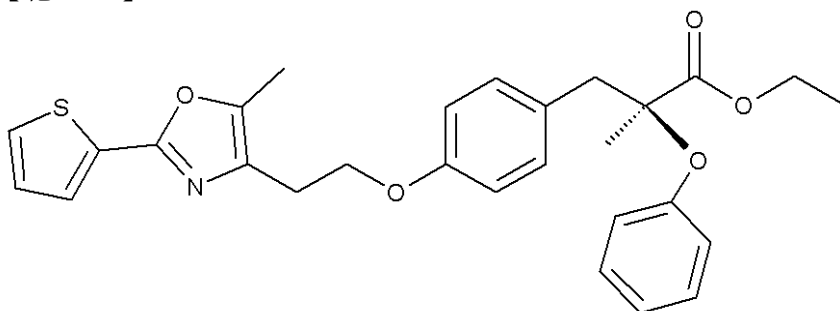
(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルを、実施例 1、工程 D に記載のよう

20

に反応させ、以下に示す、(S)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物 (48%) として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS [EI+] 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 490 ($\text{M} - \text{H}$)⁺.

30

【化 3 5】



40

【0140】

次いで、実施例 1、工程 E の加水分解手法を用いて、標題化合物を製造し、白色固形物 (78%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.70 (d, 1H, $J = 5.1$), 7.57 (d, 1H, $J = 3.5$), 7.23 (t, 2H, $J = 7.4$), 7.15 (dd, 1H, $J = 3.5, 5.1$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.93 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.8$), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$), 6.79 (d, 2H, $J = 7.8$), 4.14 (t, 2H, $J = 6.6$), 3.15 (d, 1H, $J = 13.7$), 3.03 (d, 1H, $J = 13.7$), 2.87 (t, 2H, $J = 6.6$), 2.30 (s,

50

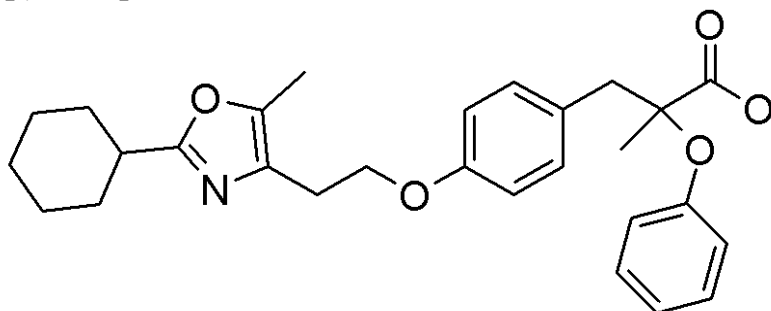
3 H), 1.26 (s, 3 H). MS [E I +] 464 (M+H)⁺, [E I -] 462 (M-H)⁺。

【0141】

実施例 7

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

【化36】



10

上記の標題化合物を以下のように合成した：

【0142】

工程 A

3-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-コハク酸 4-ベンジルエステル

20

ベンジル L-アスパルテート (25.0 g, 0.109 mol)、DI 水 (325 mL)、アセトン (25 mL)、および Na₂CO₃ (41.1 g, 0.384 mol) を混合し、8℃に冷却した。シクロヘキサンカルボニルクロライド (16 mL, 0.120 mol) を、添加ろうとを介し、10分かけて滴加した。反応物を室温にたたため、少なくとも90分攪拌した。濃 HCl (50 mL) をスラリーに加え、pH を ≤ 4.0 とした (pH 紙)。混合物をさらに45分攪拌した後、ろ過した。固形物を DI 水ですすぎ (2×25 mL)、減圧下 30℃で一晩乾燥し、粗製のアミド化合物 34.3 g を得た。さらなる精製は必要なかった。

【0143】

工程 B

30

3-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-4-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル 2 L フラスコ中、2-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-コハク酸 4-ベンジルエステル (34.2 g, 0.102 mol)、ピリジン (155 mL) および無水酢酸 (127 mL) を混合した。反応混合物を 90℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。DI 水 (950 mL) をゆっくり加え、反応混合物を室温に冷却した後、濃 HCl (50 mL) をスラリーに加え、pH を ≤ 4.0 にした (pH 紙)。45分攪拌した後、固形物をろ過し、DI 水ですすぎ (2×50 mL)、次いで減圧下 40℃で一晩乾燥し、粗製のケトン化合物 26.0 g を得た。さらなる精製は必要なかった。

【0144】

工程 C

40

(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸ベンジルエステル 酸塩化リン (22 mL, 0.235 mol、3.0 eq) を、DMF (300 mL) 中の 3-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-4-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル (26.0 g, 0.078 mol) の溶液に加えた。この混合物を 90℃で30分加熱し、次いで室温に冷却した後、DI 水 (600 mL、Caution、発熱) をゆっくり加えて希釈した。この混合物を室温に冷却し、MTBE で抽出した (3×150 mL)。有機相を混合し、DI 水、ブライン (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、茶色油状物 21.1 g を得た。さらなる精製は必要なかった。

【0145】

工程 D

50

(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸ベンジルエステル (23.8 g、0.076 mmol)、2 B-3 エタノール (120 mL)、DI 水 (95 mL) および KOH (10.0 g、0.152 moles、2 eq) を室温で 60 分、または HPLC によりベンジルエステルの消失が示されるまで攪拌した。この反応混合物を濃縮した後、濃 HCl を油状残留物に加え、pH = 1 にした (pH 紙)。この反応混合物を MTBE (100 mL) を用いて分配した後、有機層を DI 水、ブライン (1 × 120 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、茶色半固形物を得た。

【0146】

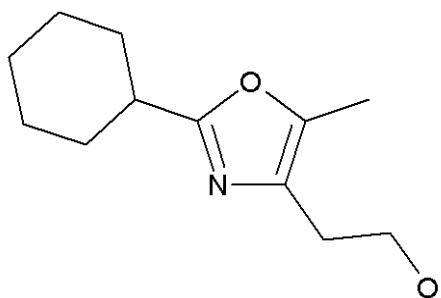
この茶色半固形物を 5% Na₂CO₃ (100 mL) に溶解し、MTBE (3 × 100 mL) で洗浄した。有機相をまとめ、5% Na₂CO₃ (1 × 50 mL) で抽出し戻した。水層をまとめ、濃 HCl を用いて pH = 1 に酸性化し、MTBE (3 × 50 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し (1 × 50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、酸化合物 9.5 g を得た。¹H NMR は < 1% ベンジルアルコールを示した。

【0147】

工程 E

2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エタノール

【化37】



BH₃-THF 複合体 (96 mL、0.096 moles、2.3 eq) を、添加ろうとを介して、50 分かけて、THF (45 mL) 中の (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸 (9.4 g、0.041 moles) 溶液に滴加した。この反応混合物を 3 時間攪拌した後、MeOH (30 mL) でクエンチした。60 °C で 2 時間加熱した後、この反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、残留物を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解した。有機相を 1N NaOH およびブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、MgSO₄ で乾燥し、黄色油状物 7.80 g を得た。¹H NMR は所望の生成物と一貫していた。

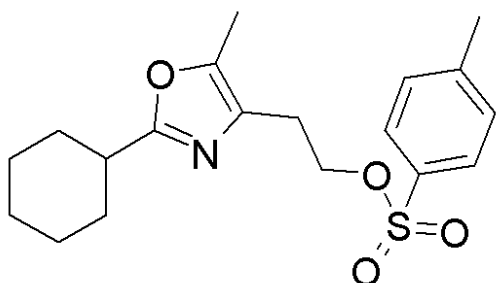
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (tt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.17 (m, 4H); MS (EI+) 210.1 (M+H), 232.1 (M+H+Na)。

【0148】

工程 F

トルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステル

【化38】



室温の、 CH_2Cl_2 (120 mL) 中の 2-(2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エタノール、(8.7 g、41.6 mmol) の溶液をピリジン (12 mL、150 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) (1.6 g、13.1 mmol) およびトシル無水物 (25.3 g、77.5 mmol) で処理した。18 時間後、反応混合物を強く攪拌して CH_2Cl_2 および 1 N HCl に分配した。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、次いで有機相をまとめ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、濃縮した。残留物を Biotage クロマトグラフィー (40 L、25% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、生成物 (9.8 g、65%) を得た：

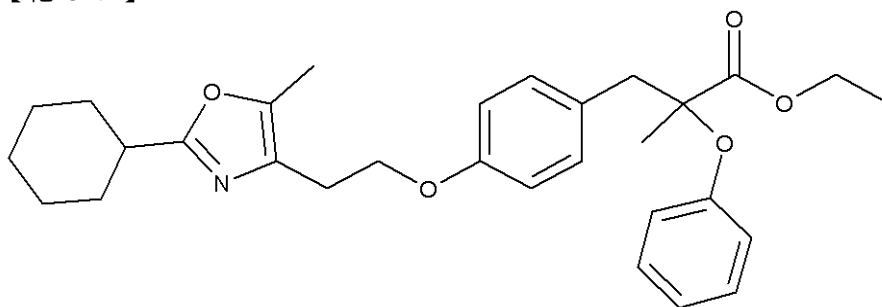
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (tt, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74 (dt, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.33-1.17 (m, 4H); MS (EI+) 364.1 (M+H)。

【0149】

工程 G

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

【化39】



3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (300 mg、1.0 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-4-イル)-エチルエステル (386 mg、1.06 mmol) および Cs_2CO_3 (423 mg、1.3 mmol) を無水の DMF (7 mL) 中に混合し、窒素雰囲気下 55°C で 16 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粘性の黄色油状物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ 100 g、60×15 mL フラクション、ヘキサン中 0-20% 酢酸エチルのグラジエント溶出) によって精製し、エチルエーテル化合物を無色の油状物として得た (177 mg、28%)。

【0150】

工程 H

30

40

50

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

標題化合物を以下のように製造した。

MeOH (7 mL) 中の 2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-シクロヘキシル-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (175 mg、3.6 mmol) を 2N NaOH (7 mL) で処理し、55℃ にあたためた。18 時間後、この混合物を減圧下で濃縮した後、5N HCl で酸性化し、pH 1 にした。この溶液を EtOAc で抽出し、次いで有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して、白色泡沫を得た (157 mg、88%) :

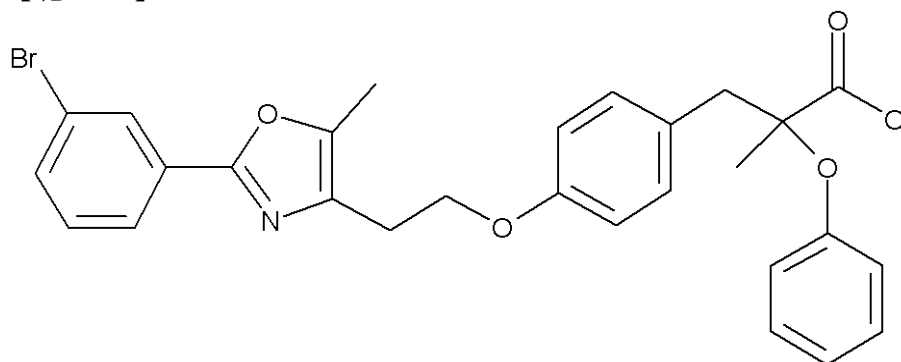
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.3, 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (m, 2H). MS [EI⁺] 464 (M+H)⁺, [EI⁻] 462 (M-H)⁺. HPLC : T = 2.98 分, 純度 94%。

【0151】

実施例 8

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

【化 40】

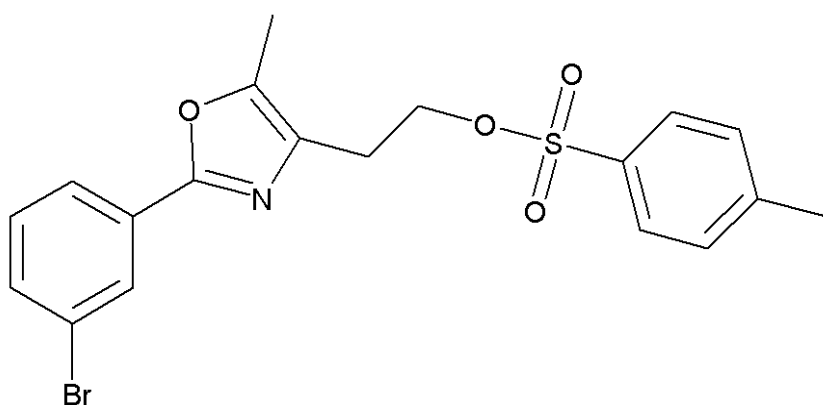


30

工程 A

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

【化 41】



40

50

N₂ 下室温にて、CH₂Cl₂ (46 mL) 中の 2-(3-ブロモフェニル)-5-メチル-4-オキサゾール エタノール (3.27 g、11.6 mmol) の溶液に、ピリジン (3.28 mL) および DMAP (0.43 g、3.48 mmol) を加え、次いでトシル無水物 (4.54 g、13.9 mmol) を少しずつ加えた。反応物は 32 °C に発熱し、これを 2 時間攪拌した後、1 N HCl (50 mL) を加えた。混合物を 15 分間強く攪拌し、次いで有機相を乾燥 (MgSO₄) し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 40 mL、50% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、トルエン-4-スルホン酸 2-[2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル] エチルエステル (4.58 g、91%) を白色粉末として得た：
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MS (EI) 437.0 (M + H)⁺。

10

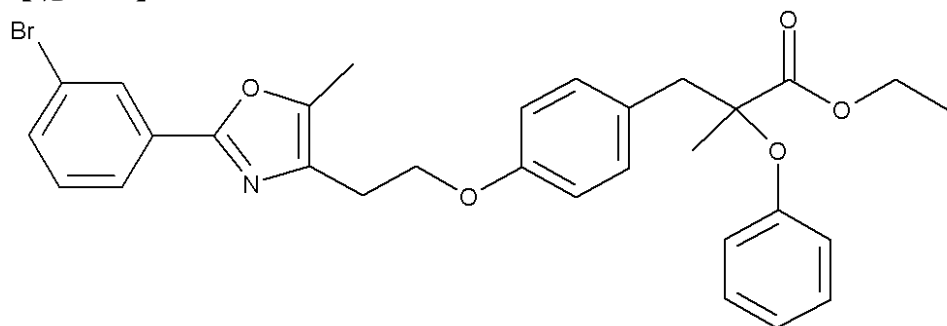
【0152】

工程 B

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

20

【化 4 2】



30

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (551.5 mg、1.84 mmol) およびトルエン-4-スルホン酸 2-[2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル] エチルエステル (1.04 g、2.39 mmol) を用い、実施例 1、工程 D の手法にしたがってこの化合物を製造した：

R_f = 0.54 (1:4 EtOAc:ヘキサン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) = 564.2 (M + H)⁺。

40

【0153】

工程 C

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

50

3-(4-{2-[2-(3-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル]エトキシ}フェニル)-2-メチル-2-フェニルプロピオン酸エチルエステル(52 mg、0.092 mmol)を用いて、実施例1、工程Eの手法にしたがい、標題化合物を製造した:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (EI) 536.1 ($M + H$) $^+$, 535.1 ($M - H$) $^-$.

10

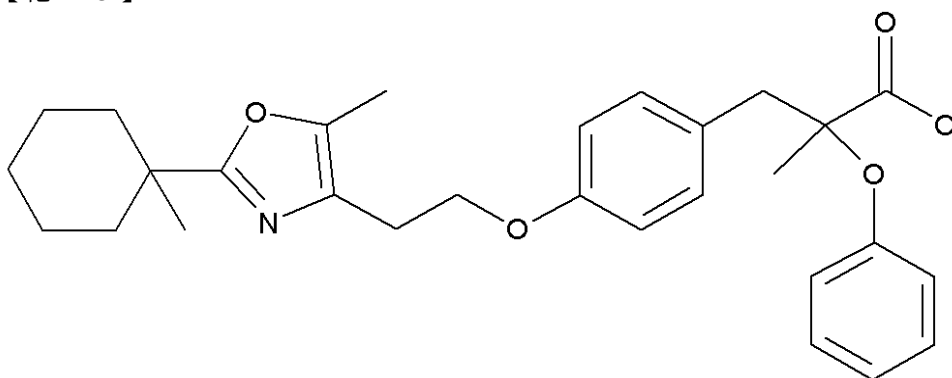
【0154】

実施例9

2-メチル-3-(4-{5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}フェニル)-2-フェノキシプロピオン酸

【化43】

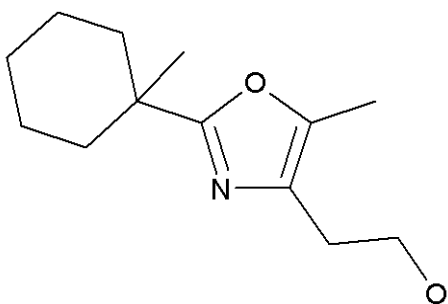
20



30

この合成では、以下に示す、2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]エタノールを用い、実施例7の手法によって以下の化学中間体および標題化合物を順次形成する。

【化44】

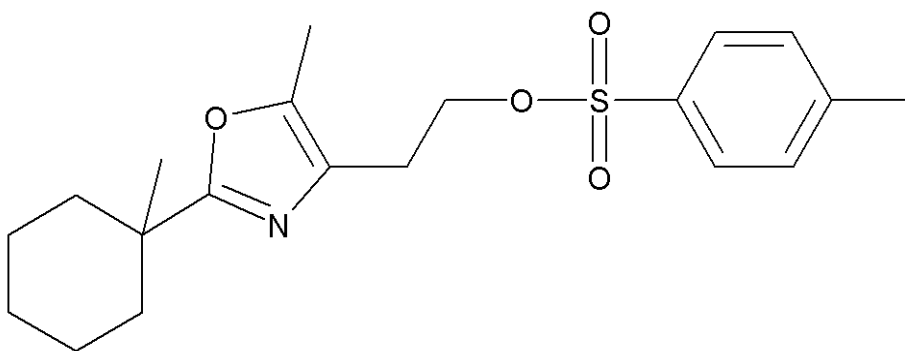


40

【0155】

以下に示す、トルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]エチルエステル:

【化45】



10

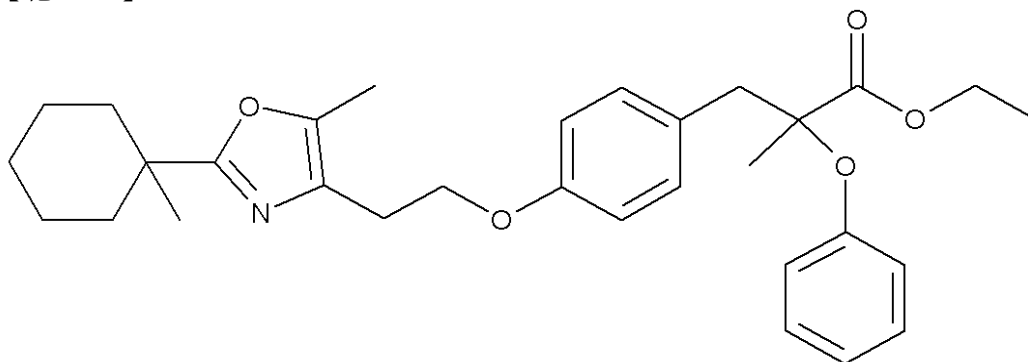
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.61–2.02 (m, 2H), 1.56–1.30 (m, 8H), 1.19 (s, 3H); MS (EI) 378.2 ($M + H$) $^+$ 。

【0156】

以下に示す、2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}フェニル)-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル：

20

【化46】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24–7.19 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 2H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.83–6.80 (m, 4H), 4.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (broad m, 2H), 1.56–1.24 (v. ブロード m, 14H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (EI) 506.3 ($M + H$) $^+$, 528.3 ($M + \text{Na}$) $^+$ 。

40

【0157】

標題化合物、2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]エトキシ}フェニル)-2-フェノキシプロピオン酸：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3

50

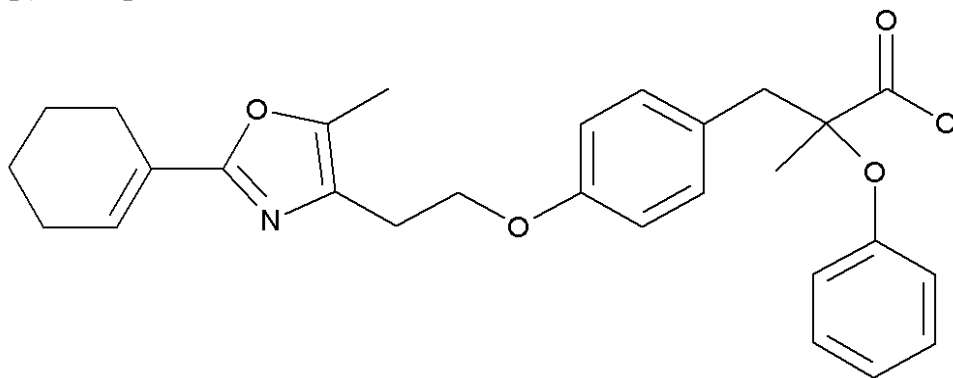
H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 11H), 1.16 (s, 3H); MS (EI) 478.3 (M + H)⁺, 476.3 (M - H)⁻。

【0158】

実施例10

3- {4- [2- (2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] フェニル} -2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸

【化47】

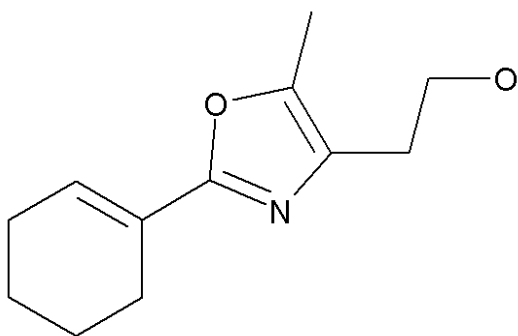


10

この合成では、以下に示す、2- (2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) エタノールを用い、実施例7の手法により、以下の化学中間体および
 標題化合物を順次製造した。

20

【化48】



30

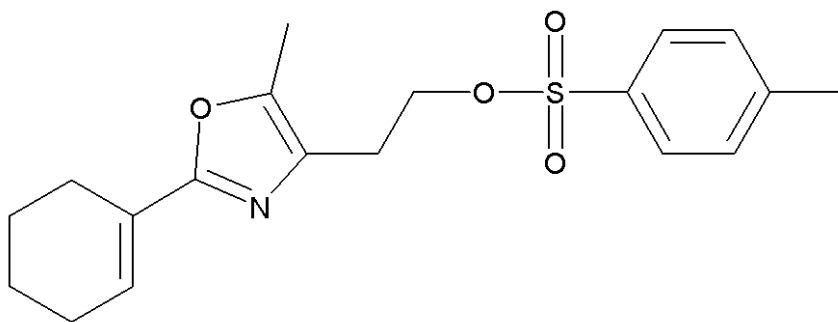
【0159】

以下に示す、トルエン-4-スルホン酸 2- (2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エチルエステル：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.20 (m, 8H), 1.72-1.63 (m, 6H); MS (EI) 362.2 (M + H)⁺。

40

【化49】

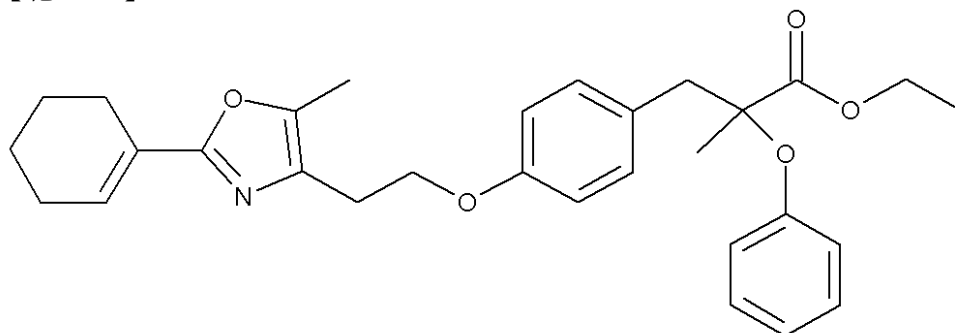


【0160】

10

以下に示す、3- {4- [2- (2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] フェニル} -2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル:

【化50】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23–7.19 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.83–6.79 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45–2.43 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22–2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.73–1.64 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (EI) 490.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 512.3 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

30

【0161】

標題化合物、3- {4- [2- (2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エトキシ] フェニル} -2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (bs, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16–2.15 (m, 2H), 1.63–1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 3H); MS (EI) 462.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 460.3 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

40

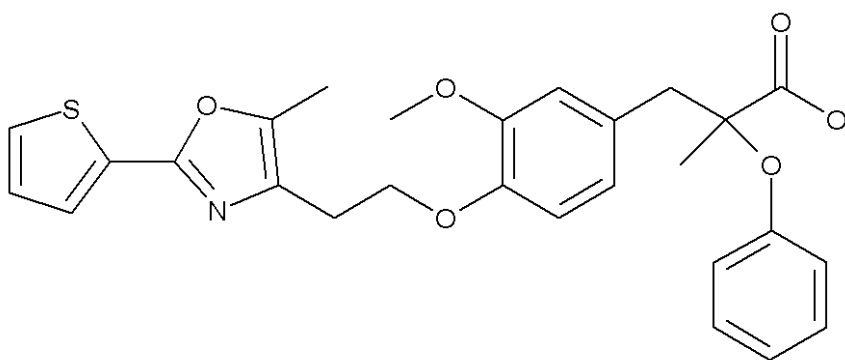
【0162】

実施例 11

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

【化51】

50



10

工程 A

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸

シクロヘキサン中の LDA の攪拌溶液 (1.5 M) を -20°C に冷却し、これに、温度を -10°C より低く保ちつつ、THF (80.3 mL) 中の 2-フェノキシプロピオン酸 (10 g、60.2 mmol) をゆっくり加えた。得られたジアニオン溶液を 15 分間攪拌し、次いで、温度を -10°C より低く保ちつつ、THF (80.3 mL) 中の 4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (14.58 g、60.2 mmol) を 1 時間かけて加えた。アルデヒド添加の 15 分後、反応混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ、1 : 2 Et₂O : ヘキサン (500 mL) を用いて抽出した。水層を単離し、1 : 2 Et₂O : ヘキサン (240 mL) で再抽出し、次いで濃 HCl で酸性化し、pH = 3 にした。生成物の酸化合物を EtOAc で抽出し (2 × 165 mL)、これを Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、オレンジ色ペースト (粗製物 16.5 g、67%) を得た：

20

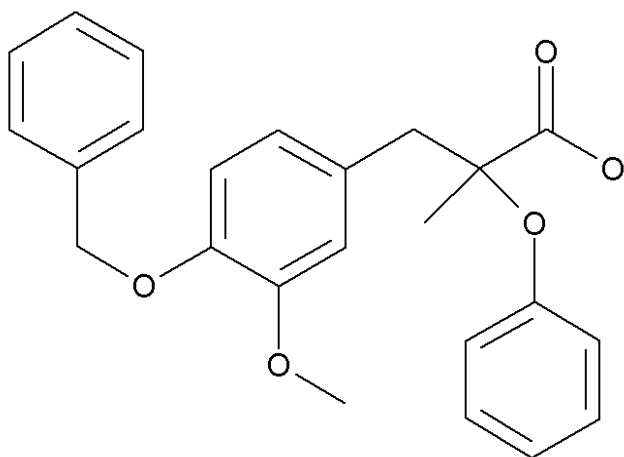
MS (EI) 426.2 (M + NH₄)⁺, 407.2 (M - H)⁻。

【0163】

工程 B

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸

【化52】



30

40

CH₂Cl₂ (45 mL) 中の Et₃SiH (8.67 mL、54.3 mmol) の攪拌溶液を BF₃ · Et₂O (6.8 mL、54.3 mmol) で処理した。次いで CH₂Cl₂ (90.5 mL) 中の 3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸 (7.39 g、18.1 mmol) を、温度を -7°C より低く保ちながら添加しようと滴加した。添加完了後、反応物を -10°C で 1.5 時間攪拌し、次いで 1 M NaOH (18.1 mL) でクエンチし、H₂O (12 mL) で希釈した。1 N HCl を用い、pH を 4 に調節した後、層を分離した。水層を CH₂Cl₂ で抽出し (2 × 15 mL)、有機層を混合し、まず 1 N HCl (1

50

5 mL) で洗浄し、次いで H_2O (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、ガム状オレンジ色固形物 (6.86 g、97%) を得た：

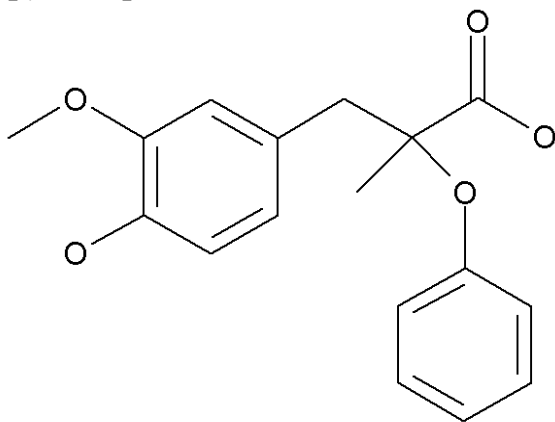
MS (EI) 410.2 ($M + NH_4^+$), 391.3 ($M - H$)⁻。

【0164】

工程 C

3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸

【化53】



10

20

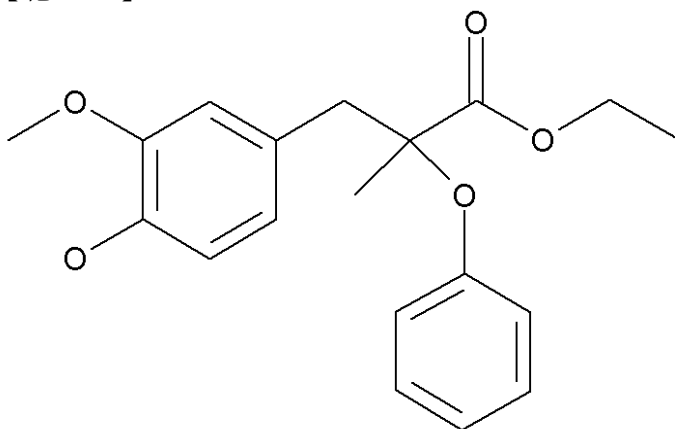
EtOH (175 mL) 中の 3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸 (6.86 g、17.5 mmol) の溶液を 5% Pd/C (186 mg、10 wt%) に加えた。この混合物をまず窒素でパージし、次いで H_2 でパージし、その後、45 p.s.i. で 2 時間アプライした。次いでセライトを通して Pd/C をろ別し、ろ液を濃縮し、粗製の油状物にした (5.42 g、理論値より過剰)。MS (EI) 301.2 ($M - H$)⁻。

【0165】

工程 D

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

【化54】



40

EtOH (150 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸 (4.56 g、15.08 mmol) の溶液を $SOCl_2$ で処理し、75°C で 14 時間加熱した後、室温に冷却し、EtOAc (300 mL) および H_2O (400 mL) に分配した。水層を除去し、EtOAc (100 mL) で抽出し戻した。有機相をまとめ、10% Na_2CO_3 で洗浄し、これを単離し、EtOAc (100 mL) で抽出し戻した。有機相をまとめ、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 200 g、1 :

50

4 EtOAc : ヘキサン) によって精製し、無色の油状物を提供し、これは24時間で緑色を呈した。この物質をEtOAcにとり、セライトを通してろ過した後、濃縮し、無色の油状物を得た(1.99 g、40%) :

Rf = 0.40 (1 : 4 EtOAc : ヘキサン) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66–7.55 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.99–6.92 (m, 1H) 6.84–6.79 (m, 3H), 6.74–6.71 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

10

【0166】

工程 E

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

パラレル合成手法(A)にしたがい、2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) エチルトシラートおよび3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。MS (EI) 494.4 (M + H)⁺。

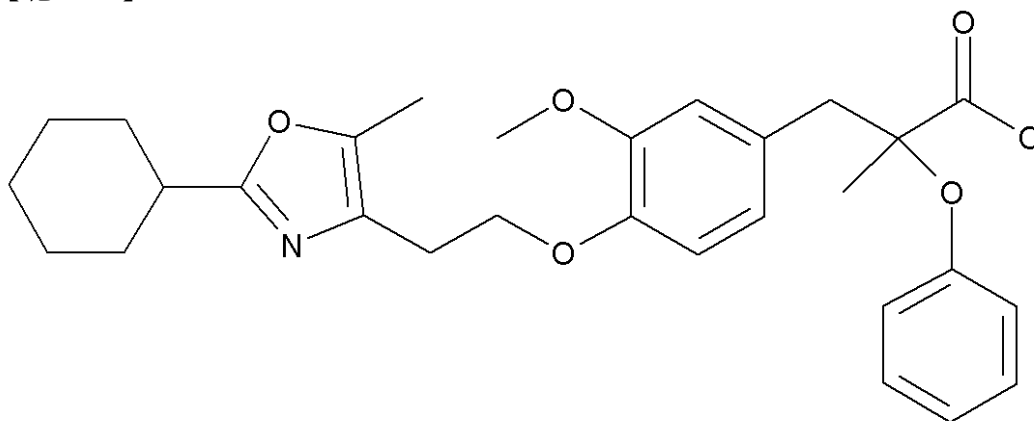
【0167】

実施例 12

20

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

【化55】



30

2-(2-シクロヘキシル-5-メチルオキサゾール-4-イル) エチルトシラートを用い、標準的手法(A)にしたがって、標題化合物を製造した。MS (EI) 494.0 (M + H)⁺。

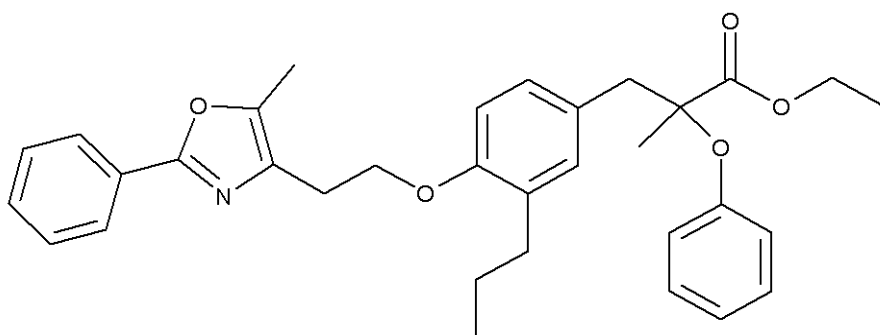
【0168】

実施例 13

40

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

【化56】

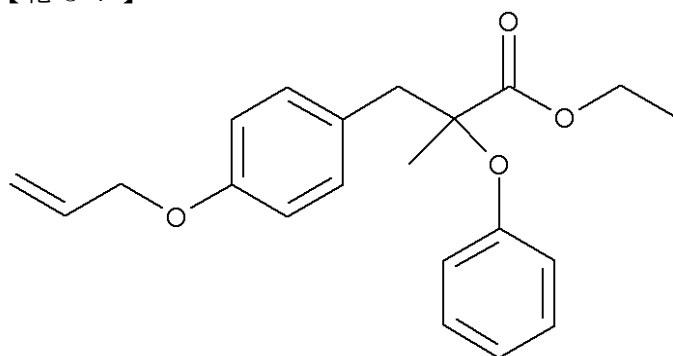


工程 A

10

3- (4-アリルオキシフェニル) - 2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチル
エステル

【化 57】



20

メチルエチルケトン (6 mL) 中の 3- (4-ヒドロキシフェニル) - 2-フェノキシ-
プロピオン酸エチルエステル (500 mg、1.67 mmol) の溶液をアリルブロミド
(232 mg、1.92 mmol、0.17 mL) および炭酸カリウム (311 mg、2.
25 mmol) で処理し、次いで加熱還流した。18 時間後、混合物を室温に冷却し、
次いで EtOAc および水に分配した。水相を EtOAc で抽出した後、有機相を乾燥 (
MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (10
0 mL SiO₂、ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、所望の生
成物 (478 mg、84%) を無色透明の油状物として得た：

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.05 (ddd, J = 17.2, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (A of AB, J = 14 Hz, 1H), 3.11 (B of AB, J = 14 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

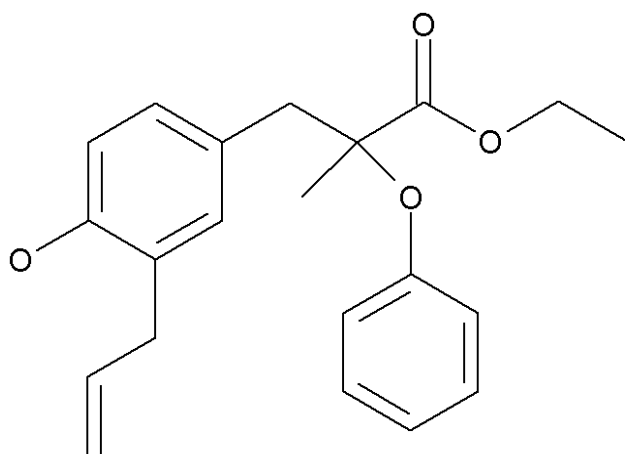
40

【0169】

工程 B

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

【化 58】



10

ジメチルアニリン（1.5 mL）中の 3-（4-アリルオキシフェニル）-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル（475 mg、1.39 mmol）の溶液を 18 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を EtOAc および 1 N H₂SO₄ に分配した。有機相を乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂ 100 mL、ヘキサン～30% EtOAc/ヘキサン）によって精製し、所望の生成物（343 mg、72%）を淡黄色油状物として得た。：

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.23（t, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.02–6.96（m, 3H）, 6.83（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 6.72（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.05（m, 1H）, 5.16–5.09（m, 2H）, 4.21（q, J = 6.8 Hz, 2H）, 3.38（d, J = 6.4 Hz, 2H）, 3.25（A of AB, J = 13.6 Hz, 1H）, 3.10（B of AB, J = 13.6 Hz, 1H）, 1.41（s, 3H）, 1.23（t, J = 6.8 Hz, 3H）。 20

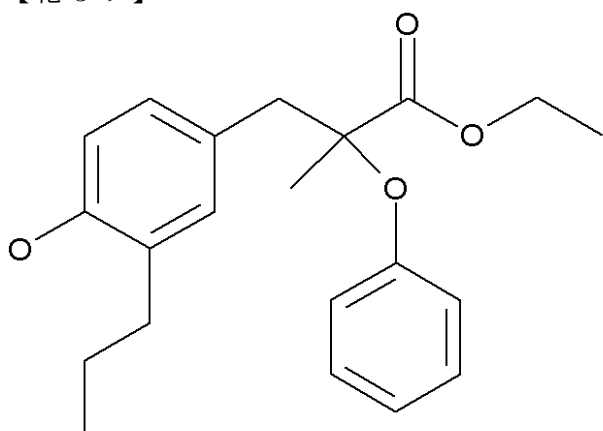
【0170】

工程 C

3-（4-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル）-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル

30

【化59】



40

無水の EtOH（5 mL）中の 3-（3-アリル-4-ヒドロキシフェニル）-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル（330 mg、0.97 mmol）の溶液を、5% Pd/C で処理し、次いで混合物を N₂ で 3 回排気した H₂ 充填バルーンを用い、反応混合物を 1 気圧で 24 時間水素化した後、セライト上で混合物をろ過し、EtOH ですすいだ。生成物をさらに精製することなく用いた。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.22（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 7.99–6.95（m, 3H）, 6.82（m, 2H）, 6.68 50

(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.20 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.24 (A of AB, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.08 (B of AB, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.62 (六重項, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

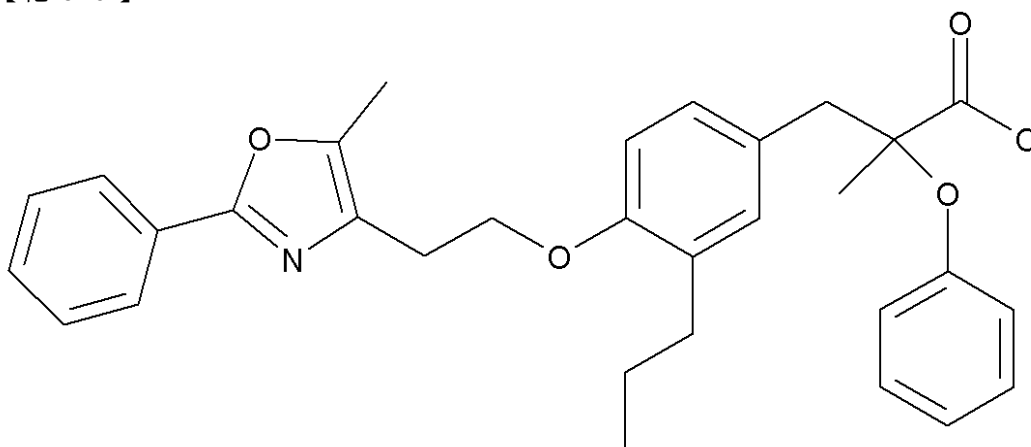
【0171】

工程 D

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

10

【化60】



20

DMF (10 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル)-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステル (266 mg, 1.0 mmol) の溶液を炭酸セシウム (407 mg, 1.25 mmol) およびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルで処理し、55℃で18時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc および水に分配した。水相を EtOAc で抽出した後、有機相を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 100 mL、ヘキサン~30% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 (315 mg, 60%) を無色透明の油状物として得た: MS (EI) 528.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0172】

工程 E

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

EtOH (1.5 mL) 中の 3-〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ〕-3-プロピル-フェニル〕-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステルの溶液を、5N NaOH (140 μL) で処理した後、65℃にあたためた。18時間後、この混合物を 5N HCl で pH=1 に酸性化した。この混合物を EtOAc で抽出し、次いで有機相をまとめ、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、減圧下で濃縮し、標題生成物を得た。MS (EI) 500.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; LC RT = 3.22 分 (>99% 純粋)。

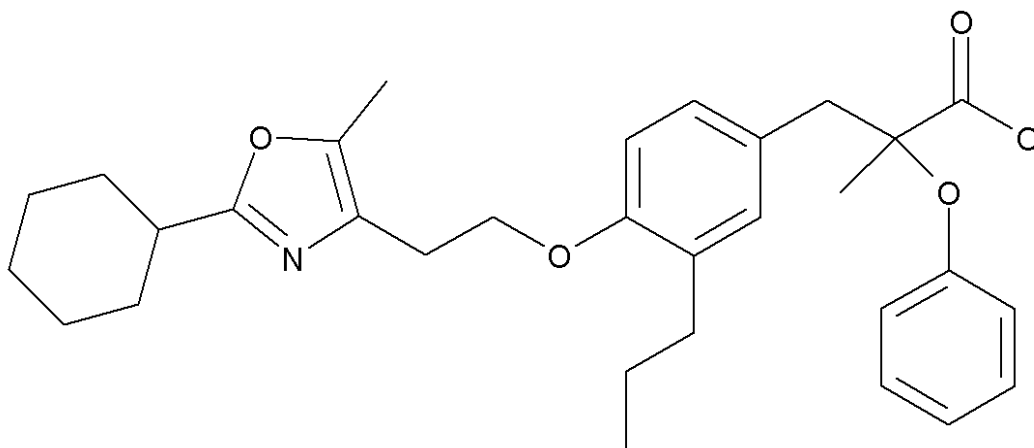
40

【0173】

実施例 14

3-〔4-〔2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ〕-3-プロピル-フェニル〕-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸

【化61】

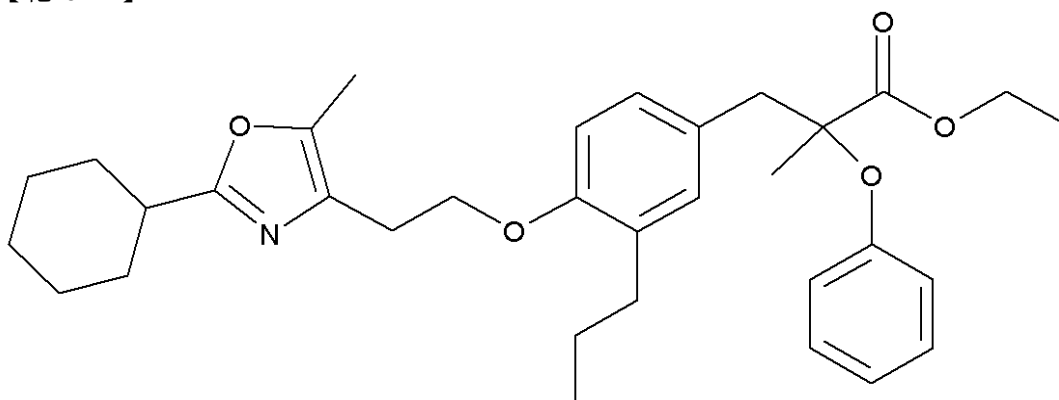


10

トルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから、それぞれ実施例 13、工程 D および E の手法にしたがって、標題化合物、および以下に示すその対応するエステル：MS (EI) 534.3 (M + H)⁺ を合成し、次いで LC/MS によって精製した：

MS (EI) 506.2 (M + H)⁺ ; LC RT = 3.11 分 (>85% 純粋)。

【化 6 2】



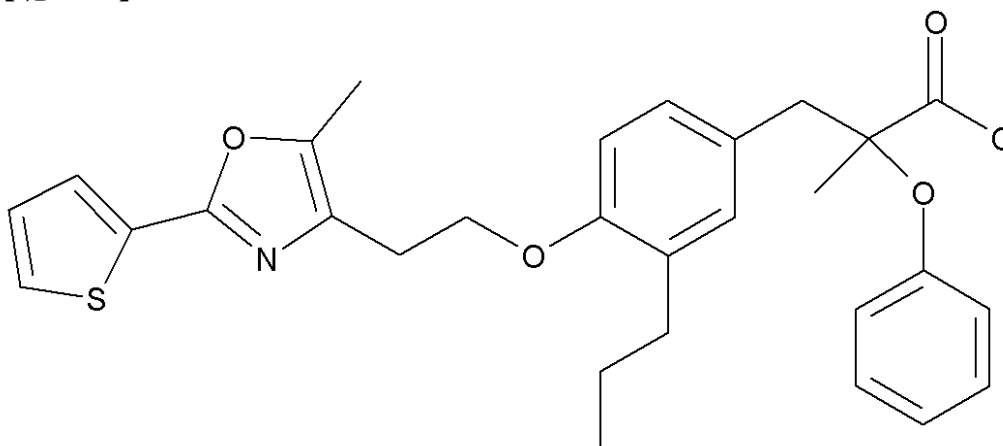
20

【0174】

実施例 15

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

【化 6 3】



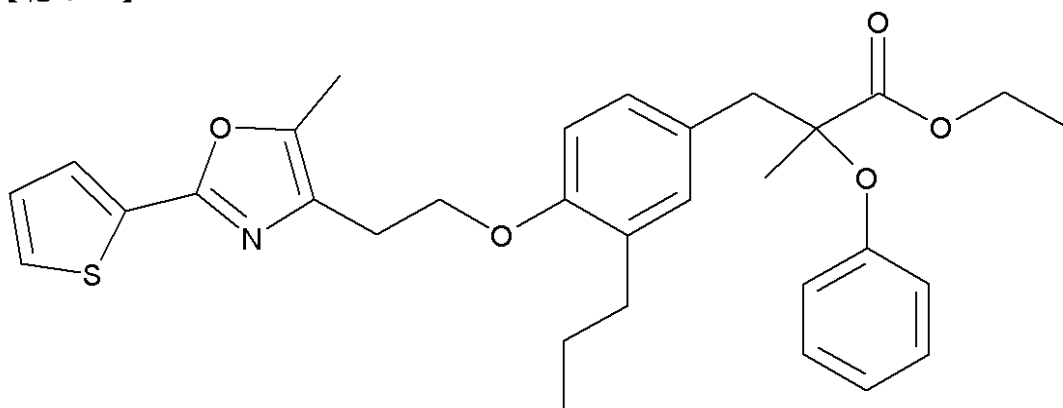
40

トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから、それぞれ実施例 13、工程 D および E の手法にしたがって、標題化合物、および以下に示すその対応するエステル：MS (EI) 53

50

4. 2 (M + H)⁺ を合成し、次いで LC/MS によって精製した：MS (EI)
506.1 (M + H)⁺；LC RT = 3.12 分 (>99% 純粋)。

【化 6 4】



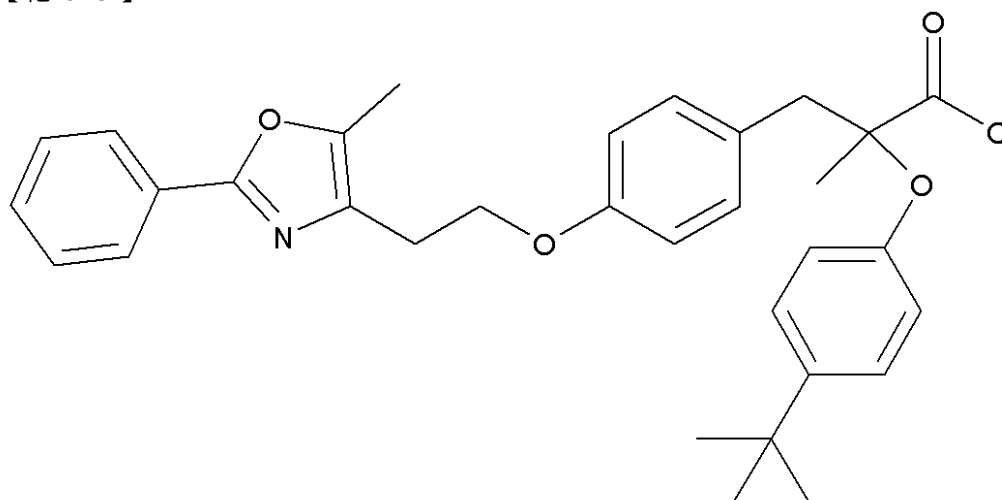
10

【0175】

実施例 16

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

【化 6 5】



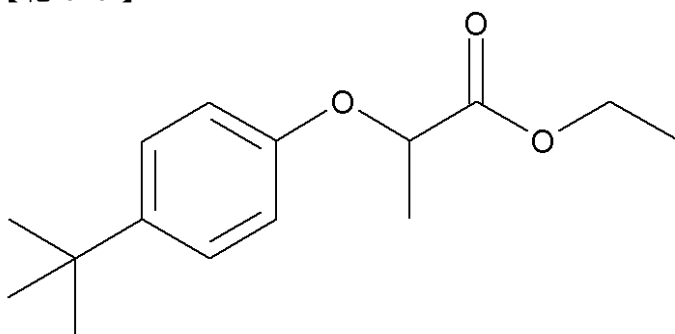
20

30

工程 A

2 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - プロピオン酸エチルエステル

【化 6 6】



40

無水の DMF (40 mL) 中の 4-tert-ブチルフェノール (7.52 g、50 mmol) を、窒素雰囲気下 0℃ にて、NaH (2.2 g、55 mmol、鉱油中 60% w/w) に加えた。5 分後、エチル 2-ブロモプロピオネート (6.49 mL、50 mmol、d = 1.394) をすばやく滴加し、得られた混合物を 18 時間攪拌し、徐々に室温にあためた。反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、水で 2 回、ブラインで 1 回抽

50

出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮し、無色の油状物 (1.25 g、100%) を得た。

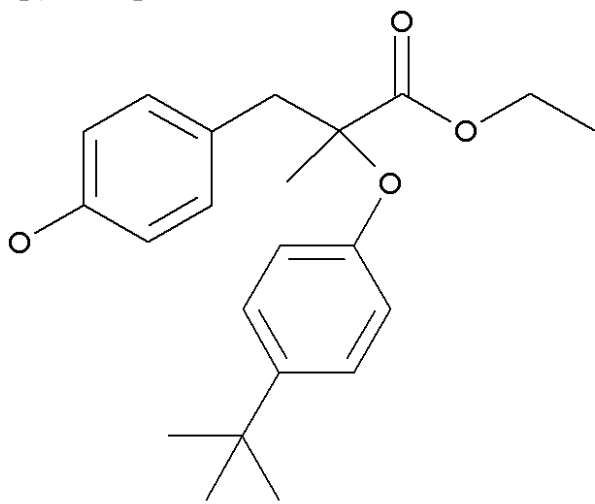
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.28 (d, 2H, $J=5.5$), 6.80 (d, 2H, $J=5.5$), 4.70 (q, 1H, $J=6.6$), 4.22 (q, 2H, $J=7.1$), 1.59 (d, 3H, $J=6.6$), 1.28 (s, 9H), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$). MS [EI+] 251 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 268 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

【0176】

工程 B

2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル 10

【化67】



20

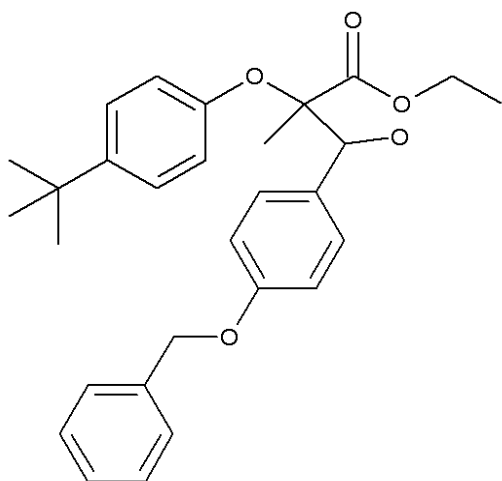
LDAの溶液 (12.7 mL、19.1 mmol、シクロヘキサン中1.5 M) を、乾燥水/アセトン浴中-78℃に冷却し、無水のTHF (20 mL) 中の2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルの溶液に加え、これをまた、窒素雰囲気下で-78℃に冷却した。5分後、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (3.69 g、17.4 mmol) を一度に加えた。10分攪拌した後、反応混合物を水性 NH_4Cl の飽和溶液 (10 mL) でクエンチし、この混合物を室温にあらためた。二相混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、分配し、有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ600 g、25×200 mLフラクション、ヘキサン中0-20%酢酸エチルのグラジエント溶出) によって精製し、無色の油状物 (3.46 g、58%) を、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステルの分離できないジアステレオマーの混合物として得た。これをさらに特徴付けまたは精製することなく用いた。

30

【0177】

【化68】

40



10

無水の CH_2Cl_2 (50 mL) 中の 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (3.46 g、7.5 mmol、 $d = 0.978$) を 0°C に冷却し、ピリジン (6.0 mL、7.5 mmol、 $d = 0.978$) で処理した。トリフルオロ酢酸無水物 (2.11 mL、15 mmol、 $d = 1.487$) を滴加し、混合物を 1 時間攪拌し、徐々に室温まであたためた。この溶液を 1 N HCl で 2 回洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-ブチルフェノキシ)-3-トリフルオロアセトキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステルを得、これを特徴付けせず

20

【0178】

この物質を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (1.5 g) で処理し、水素雰囲気下で 48 時間攪拌した。この懸濁液をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、金色油状物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ 200 g、 30×20 mL フラクション、 CHCl_3 中 2% 酢酸エチル) によって精製し、無色の油状物として標題化合物を得た (1.06 g、二工程 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21 (d, 2H, $J = 8.6$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.6$), 4.19 (q, 1H, $J = 7.1$), 3.24 (d, 1H, $J = 12.3$), 3.11 (d, 1H, $J = 12.3$), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.1$)。MS [EI+] 357 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, [EI-] 355 ($\text{M} - \text{H}$)⁺。

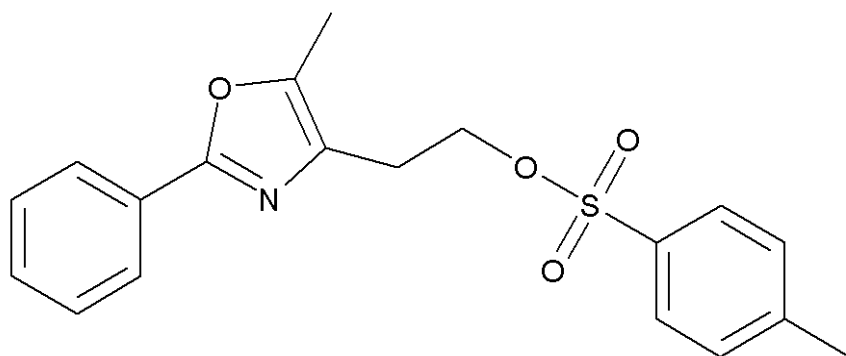
30

【0179】

工程 C

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

【化 69】



40

代表的な標準的手法 (A) を用い、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4

50

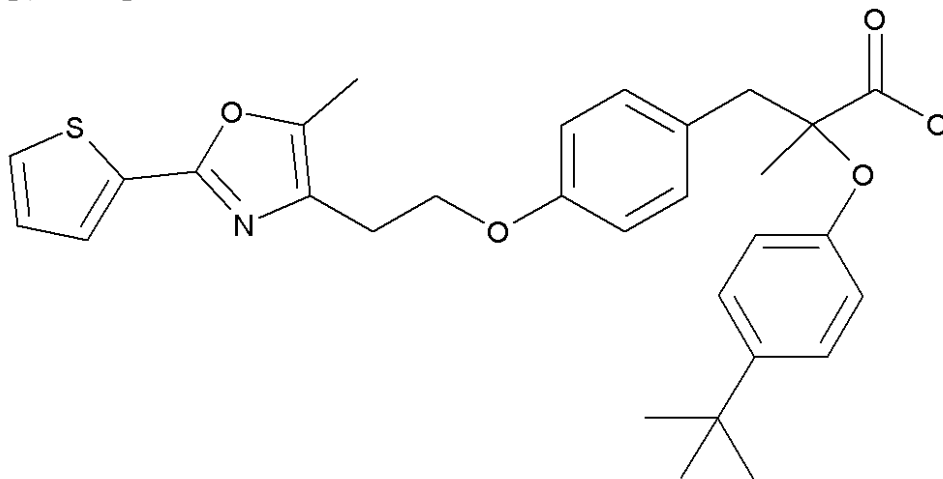
－スルホン酸 2－（5－メチル－2－フェニル）－オキサゾール－4－イル）－エチルエステルから標題化合物を製造し、白色固形物（17%）を得た。MS $[E I +]$ 514 $(M + H)^+$, $[E I -]$ 512 $(M - H)^+$ 。

【0180】

実施例 17

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

【化70】



10

20

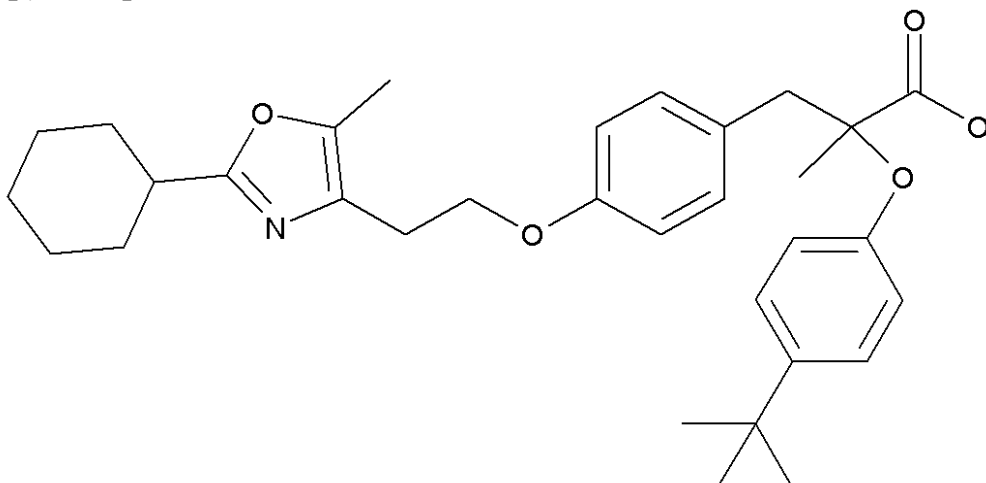
実施例 16、工程 C の手法にしたがい、3－（4－ヒドロキシフェニル）－2－メチル－2－（4－tert－ブチルフェノキシ）－プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン－4－スルホン酸 2－（5－メチル－2－チオフェン－2－イル－オキサゾール－4－イル）－エチルエステルを用いて標題化合物を製造し、白色固形物（19%）を得た。MS $[E I +]$ 520 $(M + H)^+$, $[E I -]$ 518 $(M - H)^+$ 。

【0181】

実施例 18

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

【化71】



40

実施例 16、工程 C の手法にしたがい、3－（4－ヒドロキシフェニル）－2－メチル－2－（4－tert－ブチルフェノキシ）－プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン－4－スルホン酸 2－（5－メチル－2－シクロヘキシル－オキサゾール－4－イル）－エチルエステルを用いて標題化合物を製造し、白色固形物（18%）を得た。MS

50

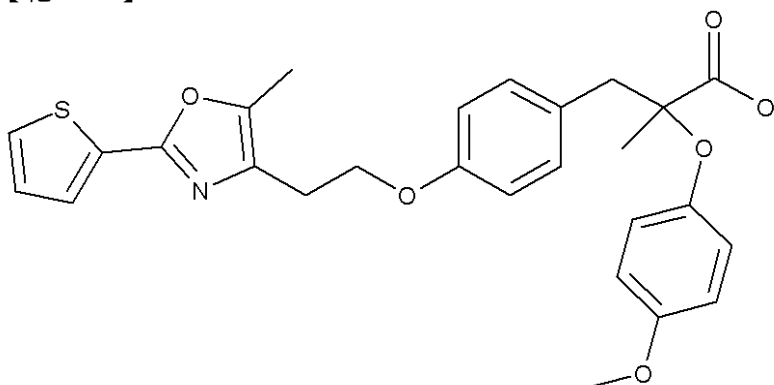
[E I +] 520 (M+H)⁺, [E I -] 518 (M-H)⁺。

【0182】

実施例 19

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

【化72】

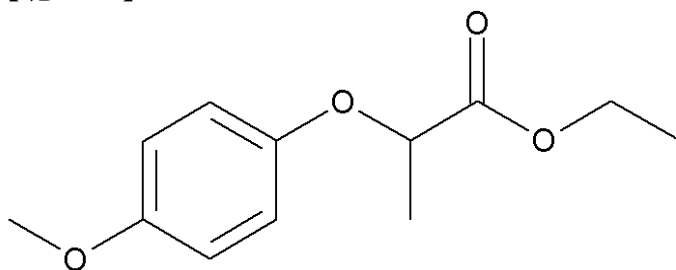


10

工程 A

2-(4-メトキシフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル

【化73】



20

4-メトキシフェニル (3.29 g、26.5 mmol)、K₂CO₃ (7.32 g、53 mmol)、およびエチル 2-ブロモプロピオナート (4.8 g、26.5 mmol) を無水の DMF (50 mL) 中で混合し、窒素雰囲気下 90℃ で攪拌した。16 時間後、DMF を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水で 2 回洗浄し、ブラインで 1 回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、金色油状物 (4.8 g、81%) を製造した。

30

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.76 (d, 2H, J=7.9), 6.73 (d, 2H, J=7.9), 4.58 (q, 1H, J=6.1), 4.14 (q, 2H, J=7.2), 3.69 (s, 3H), 1.52 (d, 3H, J=6.1), 1.19 (t, 3H, J=7.2). MS [E I +] 225 (M+H)⁺, [E I -] 223 (M-H)⁺。

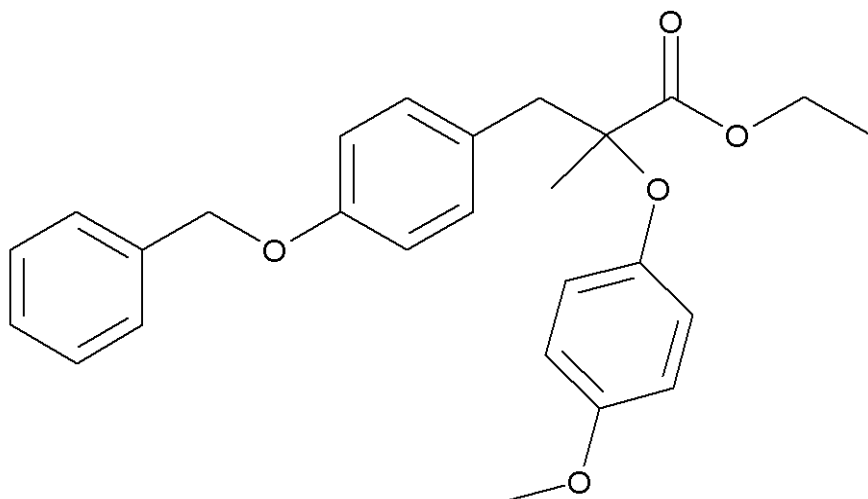
40

【0183】

工程 B

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

【化74】



10

無水のTHF（20 mL）中の2-（4-メトキシフェノキシ）-プロピオン酸エチルエステルの溶液を、窒素下-78℃に冷却し、次いでLDA（13.4 mL、20 mmol、シクロヘキサン中1.5 M）を、温度を-70℃より低く保つのに十分にゆっくりな速度で滴加して処理した。30分後、無水のTHF中の4-ベンジルオキシベンズアルデヒド（3.88 g、18.3 mmol）を以前に記載の様式でゆっくり滴加した。30分攪拌した後、反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液（20 mL）でクエンチし、混合物を室温にあたためた。二相混合物をエーテル（100 mL）で希釈し、分配し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ500 g、40×125 mLフラクション、ヘキサン中0-20%酢酸エチルのグラジエント溶出）によって精製し、無色の油状物（3.97 g、50%）を、3-（4-ベンジルオキシフェニル）-2-（4-メトキシフェノキシ）-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステルの分離できないジアステレオマーの混合物として得、これをさらに特徴付けまたは精製することなく用いた。R_f = 0.28（4：1ヘキサン：酢酸エチル中）。

20

【0184】

無水のCH₂Cl₂（30 mL）中の3-（4-ベンジルオキシフェニル）-2-（4-メトキシフェノキシ）-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル（2.15 g、4.9 mmol）を0℃に冷却し、BF₃·Et₂O（0.91 mL、7.4 mmol、d = 1.154）およびトリエチルシラン（1.18 mL、7.4 mmol、d = 0.728）で処理した。この混合物を2時間、徐々に室温にあたためながら攪拌した。Na₂CO₃の飽和水溶液（15 mL）を加え、混合物を強く攪拌した。この溶液を分配し、有機層を水およびブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、3-（4-ベンジルオキシフェニル）-2-（4-メトキシフェノキシ）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルを無色の油状物として得た（428 mg、21%）。R_f = 0.36（4：1ヘキサン：酢酸エチル中）¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 7.45（t, 2H, J = 7.1），7.35（d, 2H, J = 7.1），7.34（t, 1H, J = 7.0），7.18（d, 2H, 8.6），6.91（d, 2H, J = 6.6），6.79（d, 2H, 8.6），6.74（d, 2H, J = 6.6），5.05（s, 2H），4.21（q, 1H, J = 7.1），3.75（s, 3H），3.23（d, 1H, J = 13.7），3.10（d, 1H, J = 13.7），1.31（s, 3H），1.25（t, 3H, J = 7.1）。MS [EI+] 438（M+NH₄）⁺, [EI-] 419（M-H）⁺。

30

40

【0185】

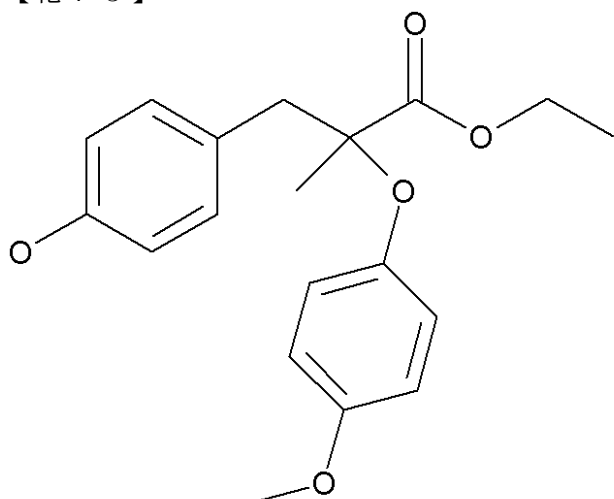
工程C

2-（4-メトキシフェノキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピ

50

オン酸エチルエステル

【化 7 5】



10

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-メトキシフェノキシ)-2-メチル
 プロピオン酸エチルエステル (428 mg、1.0 mmol) をエタノール (50 mL)
 に溶解し、5%パラジウム-炭素 (200 mg) で処理し、水素雰囲気下で16時間攪拌
 した。この懸濁液をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、無色の油状物を得た (2 20
 57 mg、76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J=8.6$), 6.73 (d, 2H, $J=6.6$), 6.72 (d, 2H, $J=8.6$),
 6.69 (t, 1H, $J=6.6$), 4.16 (q, 1H, $J=7.4$), 3.68 (s, 3H), 3.14 (d, 1H, $J=13.7$), 3.01 (d,
 1H, $J=13.7$), 1.23 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.4$).
 MS [EI+] 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 348 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, [EI-] 329 ($\text{M}-\text{H}$)⁺。

【0186】

同様に製造した2-(4-メトキシフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2- 30
 -メチルプロピオン酸エチルエステル (515821) (約2.5 g) を、キラルクロマ
 トグラフィーによって精製し、個々のエナンチオマーを提供した (Chiracel O
 D, $8 \times 29 \text{ cm}$ 、5% IPA/ヘプタン、275 nm; (S)-異性体: 1.09 g
 、97.4% ee、(R)-異性体: 1.01 g、>99% ee)。

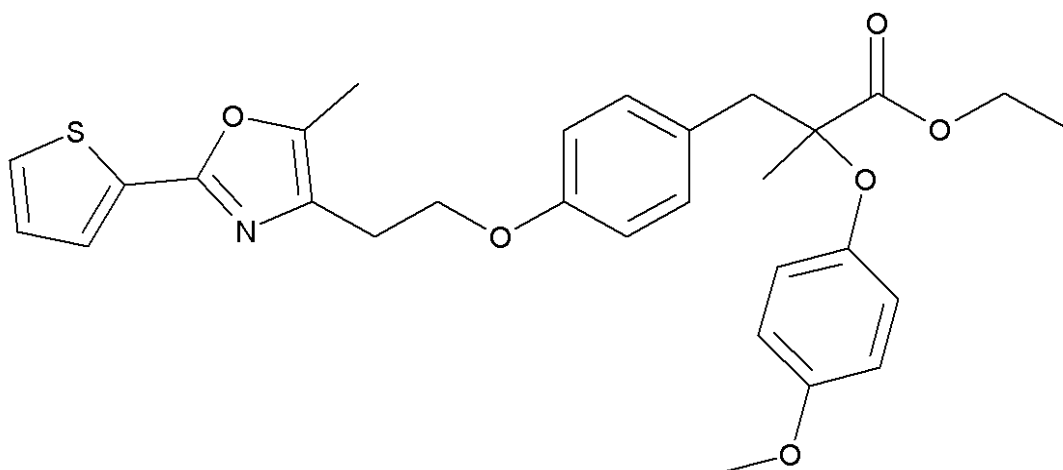
【0187】

工程 D

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

【化 7 6】

40



10

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-メトキシフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから製造し、無色の油状物を得た(86%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, 1H, $J=3.5$), 7.36 (d, 1H, $J=5.1$), 7.15 (d, 2H, $J=8.6$), 7.07 (dd, 1H, $J=5.1, 3.5$), 6.81 (d, 2H, $J=6.6$), 6.78 (d, 2H, $J=8.6$), 6.71 (d, 2H, $J=6.6$), 4.21 (q, 2H, $J=7.2$), 4.20 (t, 2H, $J=6.4$), 3.74 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J=13.7$), 3.08 (d, 1H, $J=13.7$), 2.95 (t, 2H, $J=6.4$), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$). MS [EI+] 522 ($M+H$)⁺.

20

【0188】

工程 E

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

30

実施例 1、工程 E の加水分解手法を用い、2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(4-メトキシフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造し、白色固形物(63%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.70 (d, 1H, $J=4.8$), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$), 7.15 (dd, 1H, $J=4.8, 3.9$), 7.10 (d, 2H, $J=8.6$), 6.83 (d, 2H, $J=8.6$), 6.76 (d, 2H, $J=9.0$), 6.71 (d, 2H, $J=9.0$), 4.12 (t, 2H, $J=6.4$), 3.65 (s, 3H), 3.07 (d, 1H, $J=13.7$), 3.06 (d, 1H, $J=13.7$), 2.86 (t, 2H, $J=6.4$), 2.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS [EI+] 494 ($M+H$)⁺, [EI-] 492 ($M-H$).

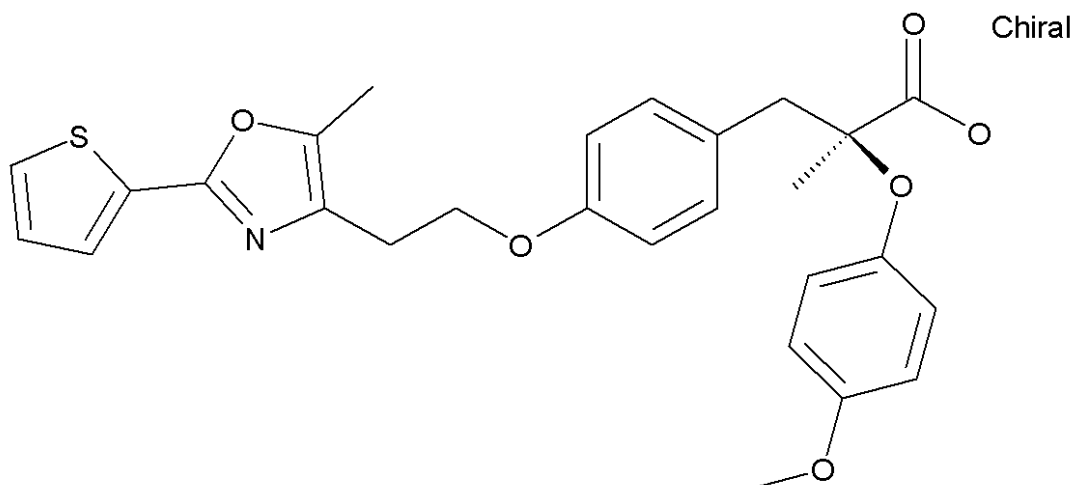
40

【0189】

実施例 20

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

【化 77】

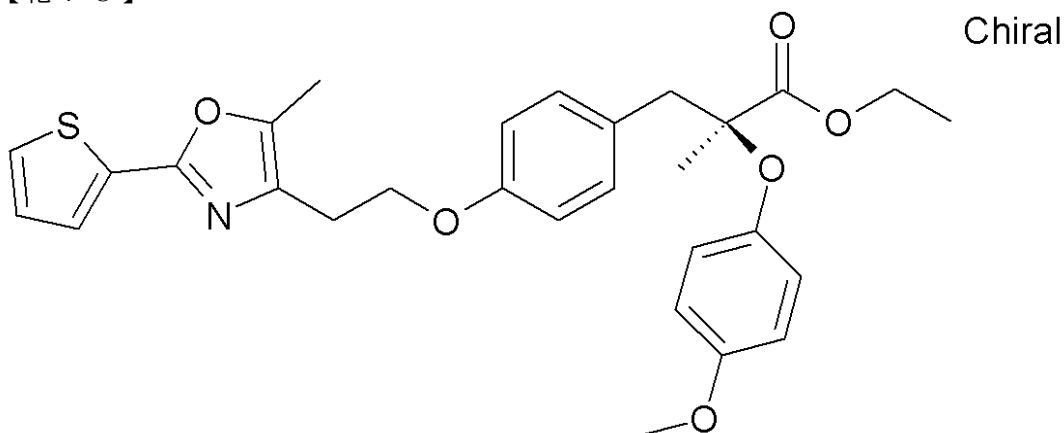


10

工程 A

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

【化 7 8】



20

30

(S) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) - プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン - 4 - スルホン酸 2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) - エチルエステルから標題化合物を製造し、無色の油状物を得た (32%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.57 (d, 1H, $J=3.5$), 7.36 (d, 1H, $J=5.1$), 7.15 (d, 2H, $J=8.6$), 7.07 (dd, 1H, $J=5.1, 3.5$), 6.81 (d, 2H, $J=6.6$), 6.78 (d, 2H, $J=8.6$), 6.71 (d, 2H, $J=6.6$), 4.21 (q, 2H, $J=7.2$), 4.20 (t, 2H, $J=6.4$), 3.74 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J=13.7$), 3.08 (d, 1H, $J=13.7$), 2.95 (t, 2H, $J=6.4$), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$). MS [EI+] 522 ($M+H$)⁺.

40

【0190】

工程 B

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

実施例 19、工程 E の手法にしたがい、(S) - 2 - メチル - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル }

50

－2－（4－メトキシフェノキシ）－プロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造し、粘着性白色固形物を得た（89％）。

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ）： δ 7.70（d, 1H, $J=4.8$ ）, 7.57（d, 1H, $J=3.9$ ）, 7.15（dd, 1H, $J=4.8, 3.9$ ）, 7.10（d, 2H, $J=8.6$ ）, 6.83（d, 2H, $J=8.6$ ）, 6.76（d, 2H, $J=9.0$ ）, 6.71（d, 2H, $J=9.0$ ）, 4.12（t, 2H, $J=6.4$ ）, 3.65（s, 3H）, 3.07（d, 1H, $J=13.7$ ）, 3.06（d, 1H, $J=13.7$ ）, 2.86（t, 2H, $J=6.4$ ）, 2.30（s, 3H）, 1.20（s, 3H）。

MS $[\text{EI}^+]$ 494 $(\text{M}+\text{H})^+$, $[\text{EI}^-]$ 492 $(\text{M}-\text{H})^-$ 。

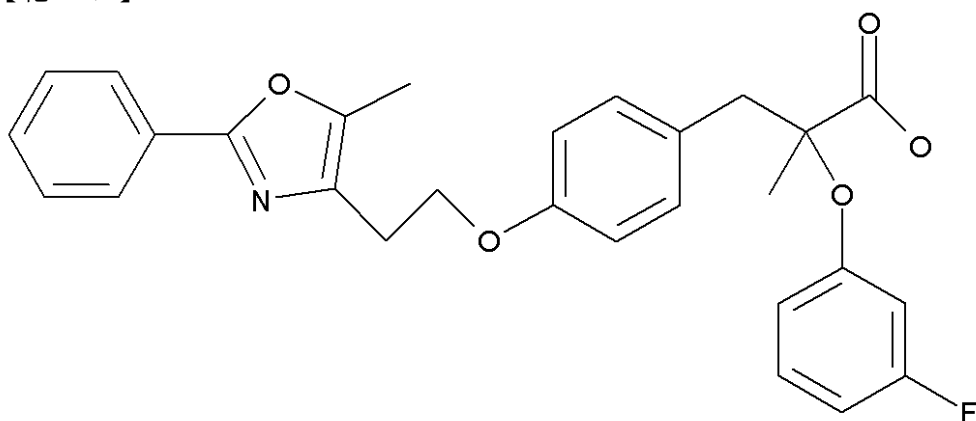
10

【0191】

実施例 21

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

【化79】



20

標準的手法（B）により、2－（3－フルオロフェノキシ）－3－（4－ヒドロキシフェニル）－2－メチル－プロピオン酸エチルエステルから、2－（3－フルオロフェノキシ）－2－メチル－3－{4－[2－（5－メチル－2－フェニル－オキサゾール－4－イル）－エトキシ]－フェニル}－プロピオン酸を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.99－7.97（m, 2H）, 7.47－7.45（m, 3H）, 7.21－7.15（m, 3H）, 6.82（d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$ ）, 6.76－6.61（m, 3H）, 4.20（t, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$ ）, 3.26（d, 1H, $J=14.1\text{ Hz}$ ）, 3.12（d, 1H, $J=14.1\text{ Hz}$ ）, 3.05（t, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$ ）, 2.42（s, 3H）, 1.44（s, 3H）。HRMS（ES $^+$ ） m/z 正確な質量計算値（ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ として）476.1873, 実測値 476.1869。

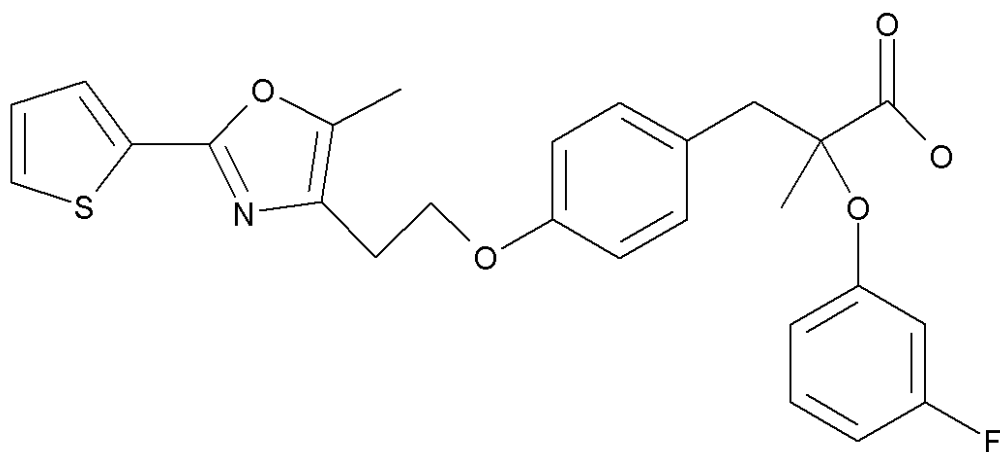
【0192】

40

実施例 22

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

【化80】



10

実施例 21 の方法にしたがい、2-(3-(4-(2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 1.17 Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 1.17 Hz), 7.19–7.16 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 3.91 Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.75–6.62 (m, 3H), 4.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_5\text{S}$ として) 482.1437, 実測値 482.1454.

20

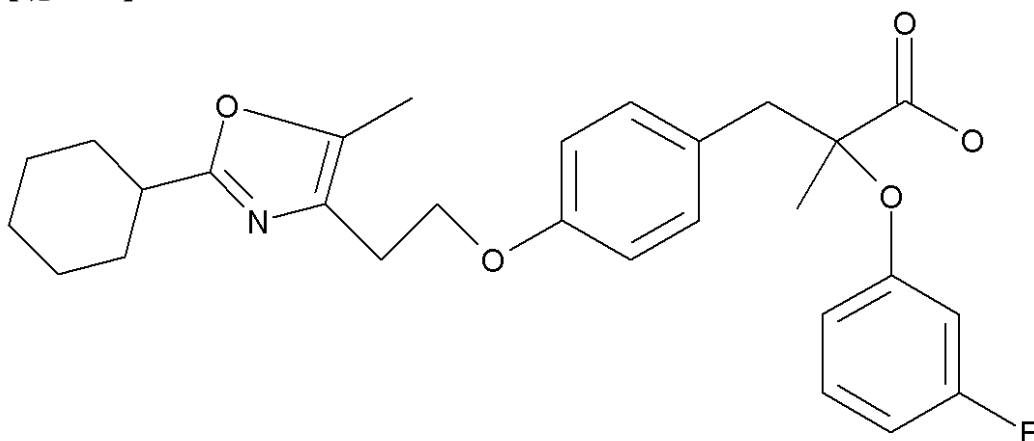
【0193】

実施例 23

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

30

【化 81】



40

実施例 21 の方法にしたがい、2-(3-(4-(2-(5-メチル-2-シクロヘキシル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.50–7.27 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 6.76 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.72–6.58 (m, 3H), 4.14 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz)

50

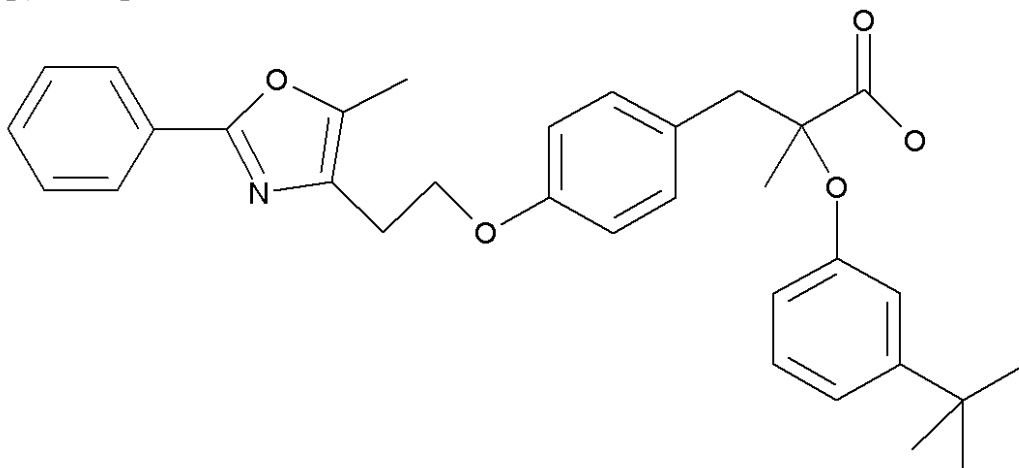
, 3.18 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.08 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 2.94 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). MS (ES+) m/z 質量計算値 ($C_{34}H_{31}FNO_5$ として) 552.21, 実測値 552.2。

【0194】

実施例 24

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

【化 82】



標準的手法 (B) により、2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから 2-(3-tert-ブチルフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸を得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.16 (m, 3H), 7.08 (dt, 1H, $J = 7.0$ Hz, 0.8 Hz), 7.92 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.72-6.99 (m, 1H), 4.21 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.39 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{32}H_{35}NO_5$ として) 514.2593, 実測値 514.2622。

【0195】

実施例 25

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

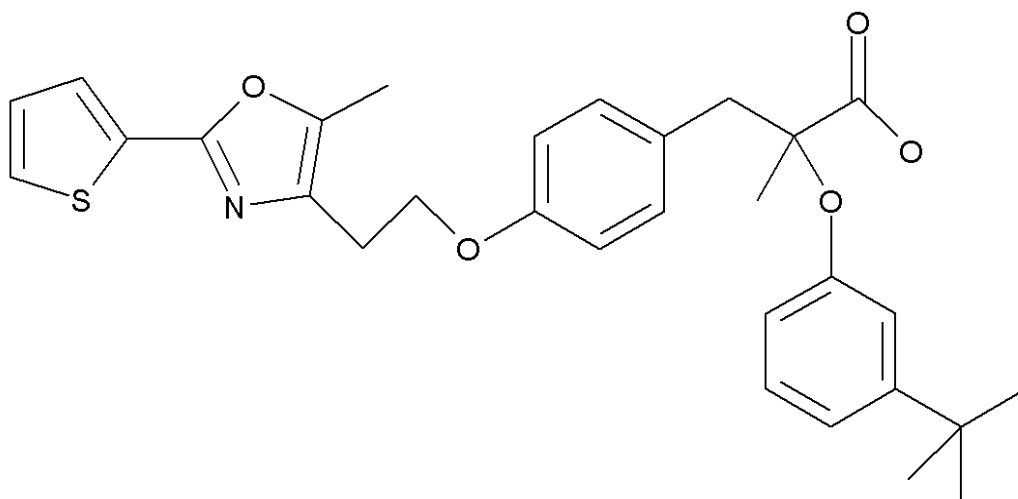
【化 83】

10

20

30

40



10

実施例 24 の手法により、2- (3-tert-ブチルフェノキシ) -3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (dd, 1H, $J = 3.91$ Hz, 1.17 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 5.09$ Hz, 1.17 Hz), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.89 (t, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.60$ Hz, 2.74 Hz), 4.19 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}$ として) 520.2157, 実測値 520.2182.

20

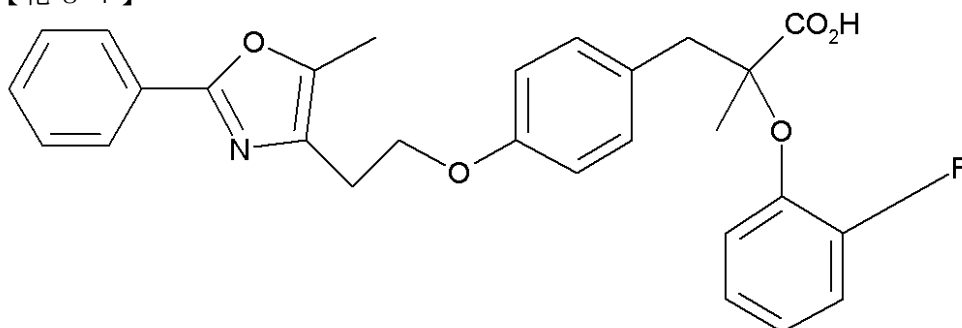
【0196】

実施例 26

30

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

【化 84】



40

パラレル合成方法 (B) により、2- (2-フルオロフェノキシ) -3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-メチルプロピオン酸エチルエステルから 2- (2-フルオロフェノキシ) -2-メチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -プロピオン酸を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, 2H, $J = 7.43$ Hz, 2.35 Hz), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.99$ Hz), 7.12-6.95 (m, 4H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz)

50

, 3.26 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{28}H_{26}FNO_5$ として) 476.1873, 実測値 476.1858。

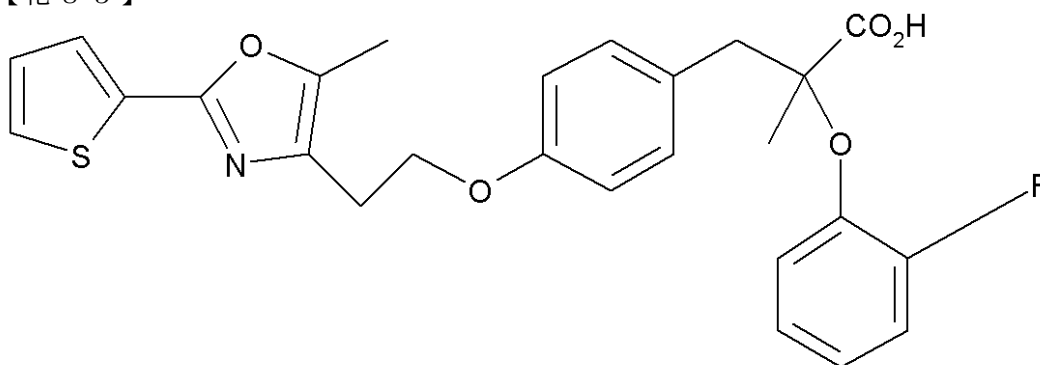
【0197】

実施例 27

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

【化85】

10



20

実施例 26 の手法により、2-(2-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (dd, 1H, $J = 3.52$ Hz, 1.17 Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 5.08$ Hz, 1.17 Hz), 7.21 (d, 3H, $J = 8.60$ Hz), 7.12-6.95 (m, 3H), 6.83 (d, 3H, $J = 8.60$ Hz), 4.19 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.17 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{26}H_{25}FNO_5S$ として) 482.1437, 実測値 482.1454。

30

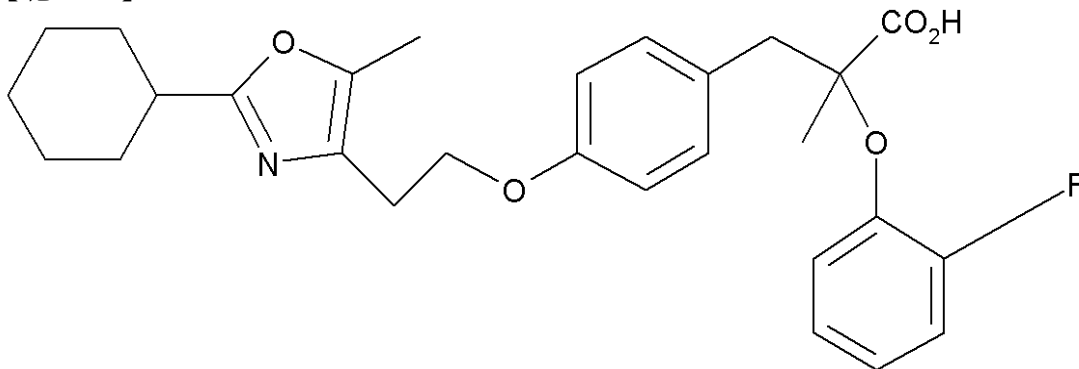
【0198】

実施例 28

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

【化86】

40



実施例 26 の手法により、2-(2-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸

50

2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

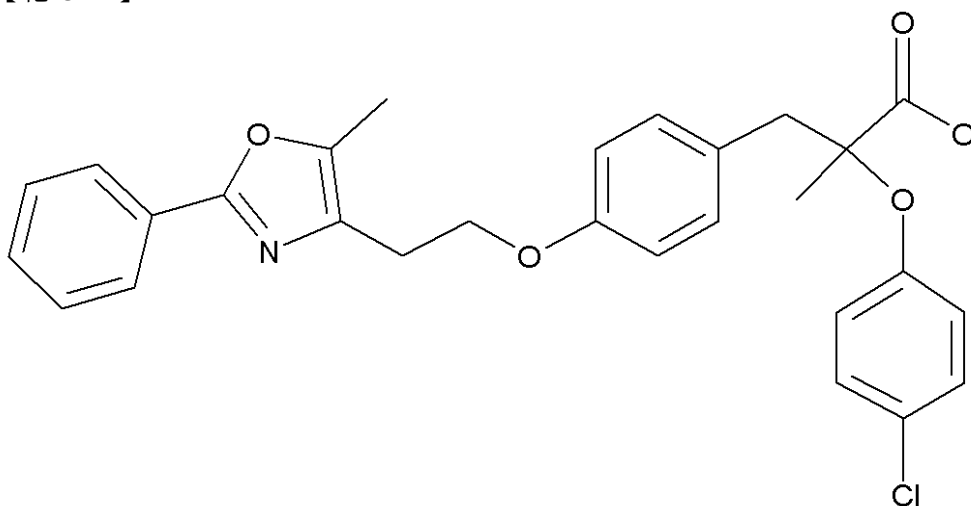
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.15 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, $J = 10.95$ Hz), 1.81 (d, 2H, $J = 12.90$ Hz), 1.70 (d, 1H, $J = 12.90$ Hz), 1.85 (q, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.40 (s, 3H), 1.39-1.23 (m, 3H). 10
 HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FNO}_5$ として) 482.2343, 実測値 482.2349。

【0199】

実施例 29

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

【化87】



20

30

標準的手法 (B) により、2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシーフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸を得た。

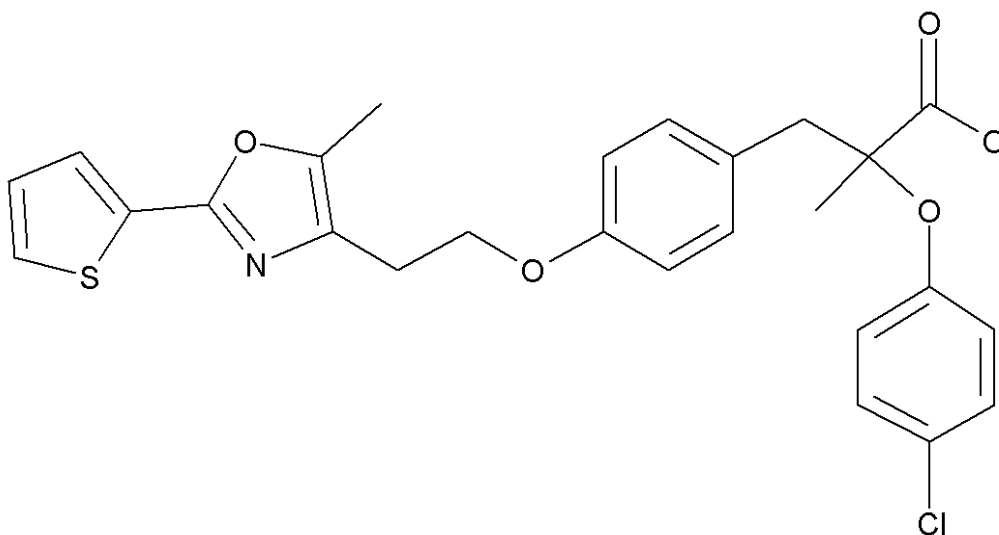
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.45 (d, 3H, $J = 6.65$ Hz), 7.17 (t, 4H, $J = 7.43$ Hz), 6.82 (dd, 4H, $J = 8.60$ Hz, 2.74 Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). 40
 MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5$ として) 492.16, 実測値 492.2。

【0200】

実施例 30

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

【化88】



10

実施例 29 の手法にしたがい、2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 1H, $J = 4.30$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 4.30$ Hz), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H, $J = 8.60$ Hz, 3.91 Hz), 6.83 (t, 4H, $J = 8.60$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.97 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5\text{S}$ として) 498.12, 実測値 498.1。

20

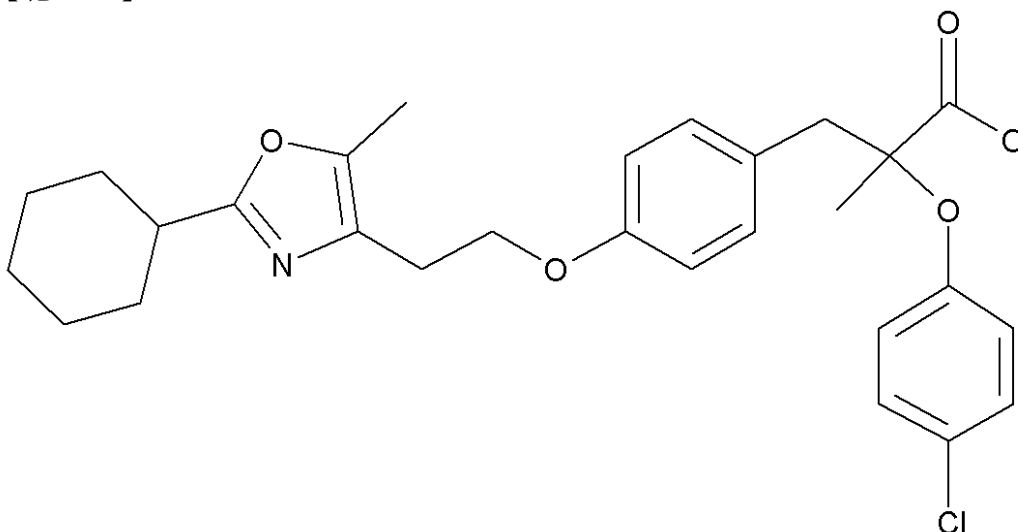
【0201】

実施例 31

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

30

【化 89】



40

実施例 29 の手法により、2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから

50

標題化合物を製造した。

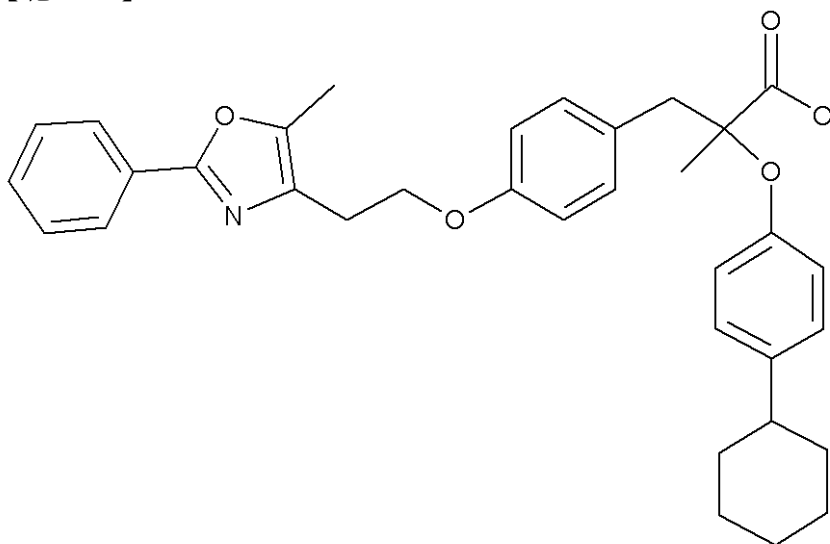
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.21 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.89–2.83 (m, 3H), 2.05 (d, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.80 (d, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.55 (q, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.40 (s, 3H), 1.37–1.20 (m, 4H). MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5$ として) 498.21, 実測値 498.2。

10

【0202】

実施例 32

2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェノキシ}-プロピオン酸
【化90】



20

30

標準的手法 (B) により、2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸を得た。

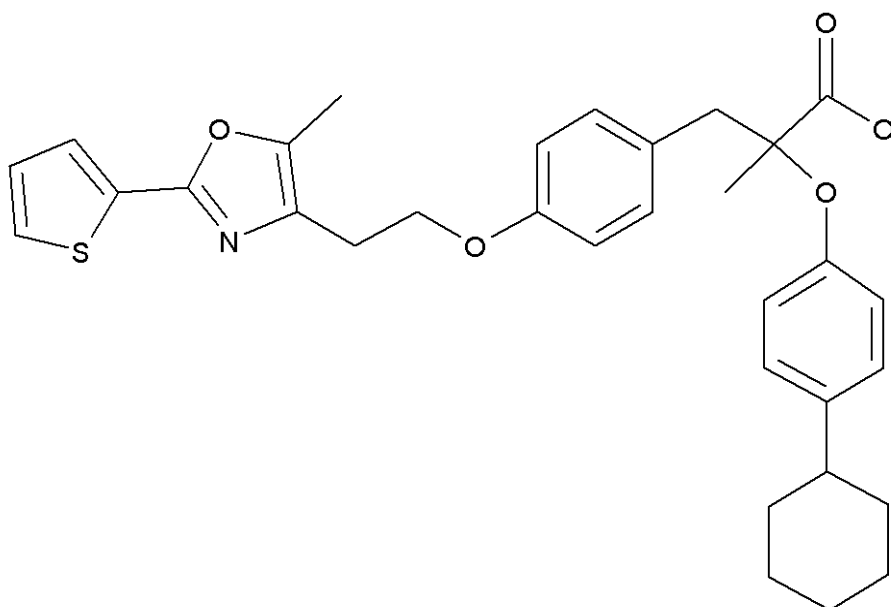
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.98 (m, 2H), 7.45 (t, 3H, $J = 2.80$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 7.90$ Hz), 6.82 (d, 4H, $J = 8.60$ Hz), 4.21 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.22 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.40 (s, 4H), 1.83–1.71 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.38–1.16 (m, 6H). MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ として) 540.28, 実測値 540.3。

40

【0203】

実施例 33

2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフエン-2-イルオキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸
【化91】



10

実施例 32 の方法により、2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H, $J = 3.13$ Hz), 7.43 (dd, 1H, $J = 4.69$ Hz, 0.78 Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 5.08$ Hz, 3.52 Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.87-6.80 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.39 (s, 5H), 3.23 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.82 (d, 4H, $J = 11.73$ Hz), 1.73 (d, 1H, $J = 11.73$ Hz), 1.40 (s, 3H). MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ として) 546.23, 実測値 546.2。

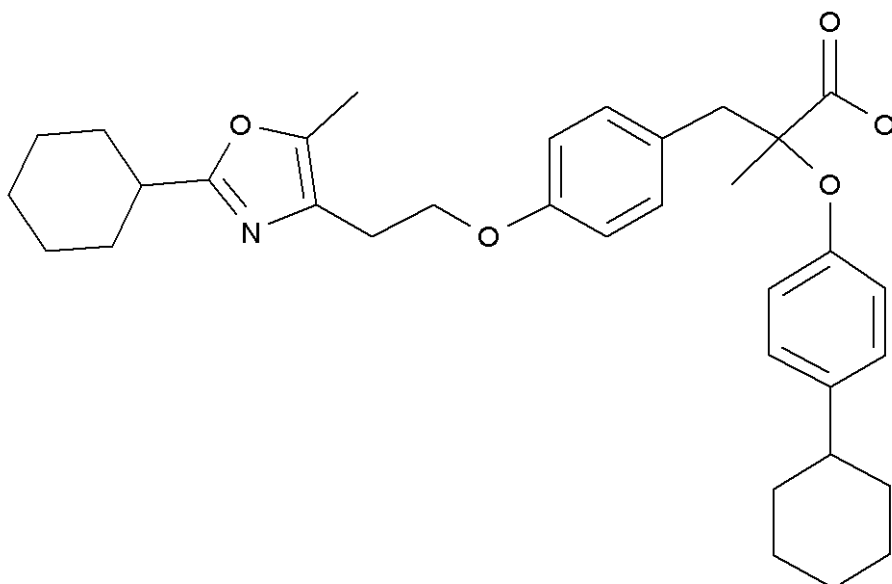
30

【0204】

実施例 34

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

【化92】



10

実施例 32 の方法により、2-(4-シクロヘキシルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.80 (q, 4H, $J = 8.60$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.38 (s, 6H), 3.22 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, $J = 10.56$), 1.81-1.78 (m, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).

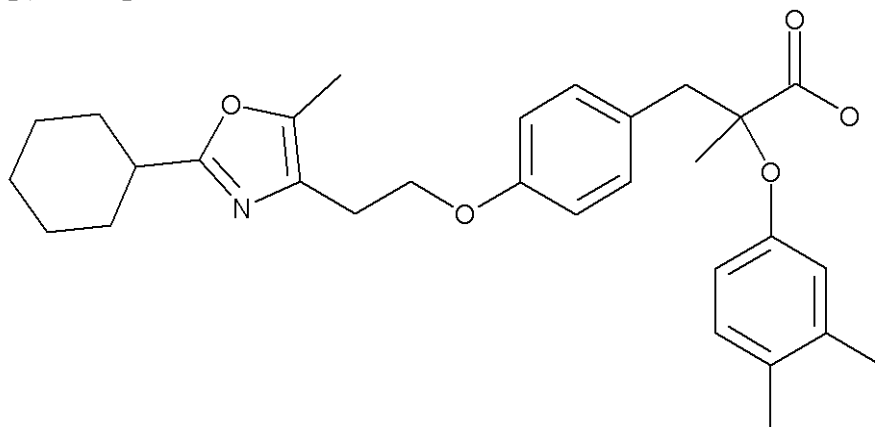
MS (ES+) m/z 質量計算値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{NO}_5$ として) 546.32, 実測値 546.3。

【0205】

実施例 35

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]}-フェニル}

【化93】



40

代表的パラレル合成手法 (B) を用い、2-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.80 (q, 4H, $J = 8.60$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.38 (s, 6H), 3.22 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, $J = 10.56$), 1.81-1.78 (m, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).

50

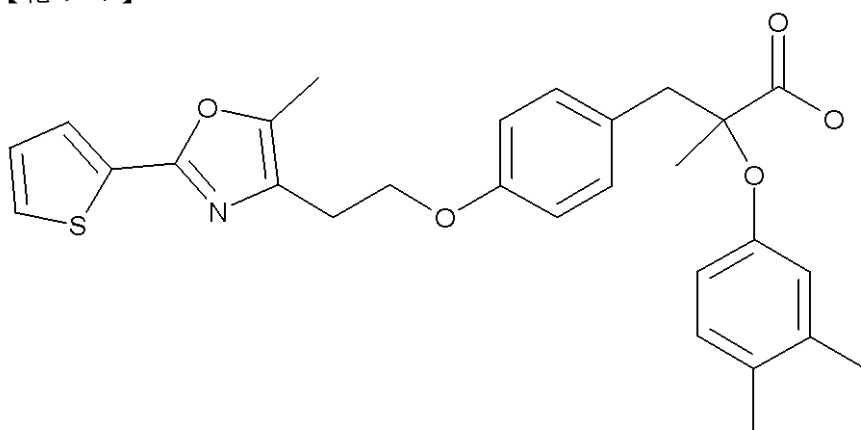
4 Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.21 and 3.11 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.91 (tt, 1H, $J = 11.4, 3.2$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06–2.02 (m, 2H), 1.85–1.79 (m, 2H), 1.73–1.68 (m, 1H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.42–1.22 (m, 3H), 1.39 (s, 3H). IR (KBr) 3500, 2935, 1735, 1612, 1513, 1249, 1178 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ として) 492.2750, 実測値 492.2751.

【0206】

実施例 36

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

【化94】



実施例 35 の手法を用いて、2-(3,4-ジメチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.13–7.10 (m, 1H), 7.06 (bs, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.23 and 3.11 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). IR (KBr) 3500, 3000, 1729, 1512, 1250, 1178 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$ として) 492.1845, 実測値 492.1845.

【0207】

実施例 37

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

10

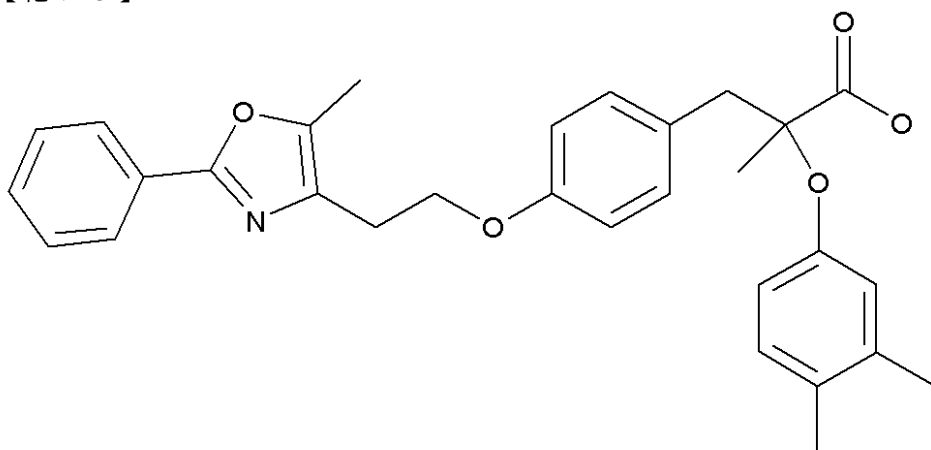
20

30

40

50

【化 9 5】



10

代表的パラレル合成手法（B）を用いて、2-（3，4-ジメチルフェノキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-（2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル）-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.01–7.99（m, 2H）, 7.48–7.46（m, 3H）, 7.18（d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$ ）, 6.99（d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$ ）, 6.82（d, 2H, $J = 8.4\text{ Hz}$ ）, 6.70（d, 1H, $J = 2.0\text{ Hz}$ ）, 6.63（dd, 1H, $J = 8.4, 2.0\text{ Hz}$ ）, 6.28（bs, 1H）, 4.22（t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$ ）, 3.22 および 3.11（d of Abq, 2H, $J = 13.6\text{ Hz}$ ）, 3.06（t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$ ）, 2.42（s, 3H）, 2.19（s, 3H）, 2.18（s, 3H）, 1.39（s, 3H）. IR（KBr）3100, 2950, 1772, 1611, 1512, 1177 cm^{-1} . HRMS（ES+） m/z 正確な質量計算値（ $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ として）486.2280, 実測値 486.2295.

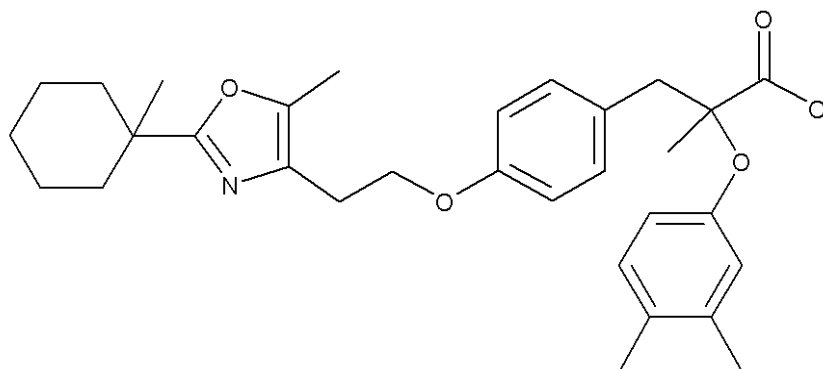
30

【0208】

実施例 38

2-（3，4-ジメチルフェノキシ）-2-メチル-3-（4-〔2-〔5-メチル-2-（1-メチルシクロヘキシル）-オキサゾール-4-イル〕-エトキシ〕-フェニル）-プロピオン酸

【化 9 6】



40

代表的パラレル合成手法（B）を用いて、2-（3，4-ジメチルフェノキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-（5-メチル-2-（1-メチルシクロヘキシル）-オキサゾール-4-イル）-エチルエステルから標題化合物を製造した。

50

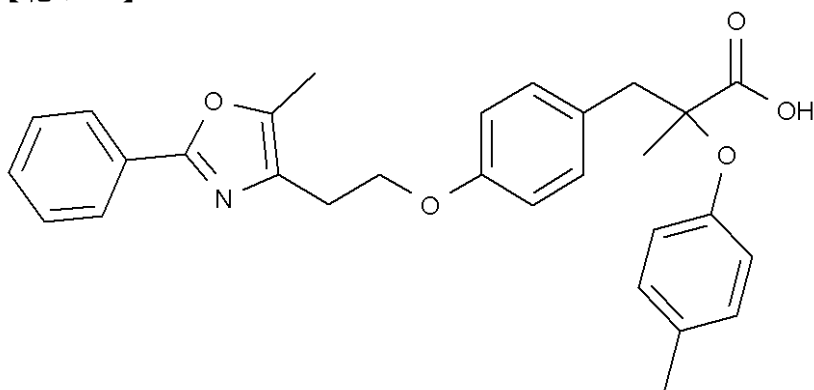
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz), 6.73 (d, 2H, $J = 8.99$ Hz), 6.64 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 8.21$ Hz, $J = 3.13$ Hz), 4.06 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.04 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.85 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07–2.01 (m, 2H), 1.53–1.28 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_5$ として): 実測値 m/e 506.3 ($M + 1$, 100%). 10

【0209】

実施例 39

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

【化97】



20

代表的手法 (B) を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-p-トリルオキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。 30

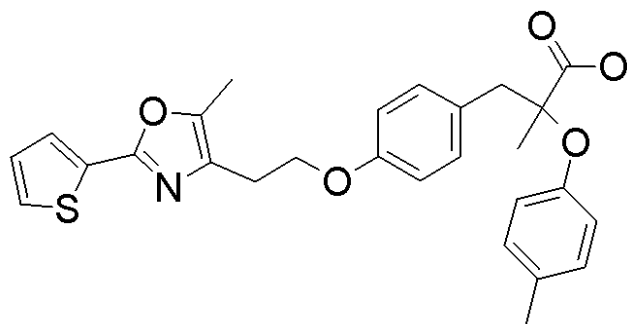
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (bs, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.51–7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.81 および 6.81 (d of Abq, 4H, $J = 8.0$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.23 および 3.11 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1718, 1712, 1508, 1228 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ として) 472.2124, 実測値 474.2139。 40

【0210】

実施例 40

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェノキシ}-2-p-トリルオキシ-プロピオン酸

【化98】



代表的手法 (B) を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-p-トリル
 リルオキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メ
 チル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題
 化合物を製造した。

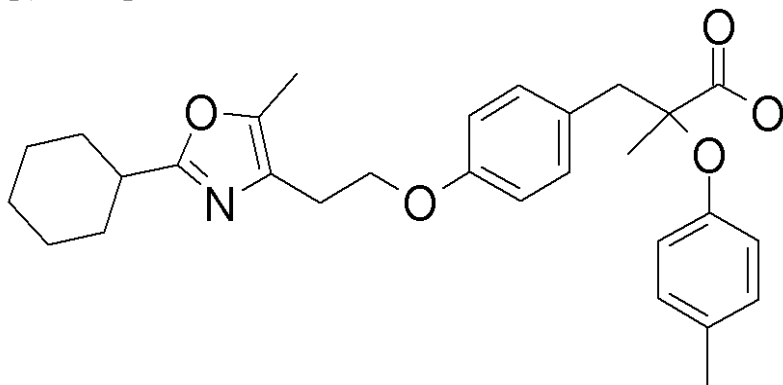
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (bs, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J = 3.8, 1.2$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.2$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.8$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.83-6.80 (m, 4H), 4.17 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.29 および 3.14 (d of Abq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1715, 1509, 1225 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ として) 478.1688, 実測値 478.1714.

【0211】

実施例 41

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-p-トリルオキシプロピオン酸

【化99】



代表的 (B) を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-p-トリル
 オキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロ
 ヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製
 造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (bs, 1H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 および 6.79 (d of Abq, 4H, $J = 8.0$ Hz), 4.15 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.23 および 3.11 (d of Abq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 3.02-2.93 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.64

− 1.51 (m, 2H), 1.45−1.19 (m, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3450, 1734, 1509, 1228 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ として) 478.2593, 実測値 478.2613.

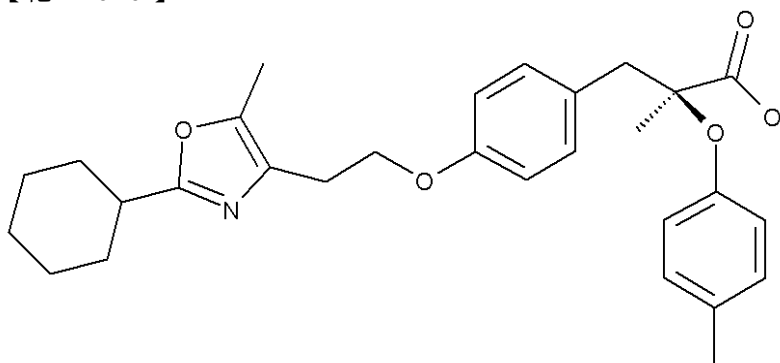
【0212】

実施例 1 に記載の手法により、(S)−3−(4−ヒドロキシフェニル)−2−メチル−2−p−トリルオキシプロピオン酸エチルエステル (96% ee、Chiracel OD セパレーション、 $8 \times 29 \text{ cm}$ 、7% IPA/ヘプタン、 275 nm) から以下の化合物を製造した：

(S)−2−メチル−3−{4−[2−(5−メチル−2−チオフェン−2−イル−オキサゾール−4−イル)−エトキシ]−フェニル}−2−p−トリルオキシ−プロピオン酸 および (S)−3−{4−[2−(2−シクロヘキシル−5−メチル−オキサゾール−4−イル)−エトキシ]−フェニル}−2−メチル−2−p−トリルオキシ−プロピオン酸。

10

【化100】



20

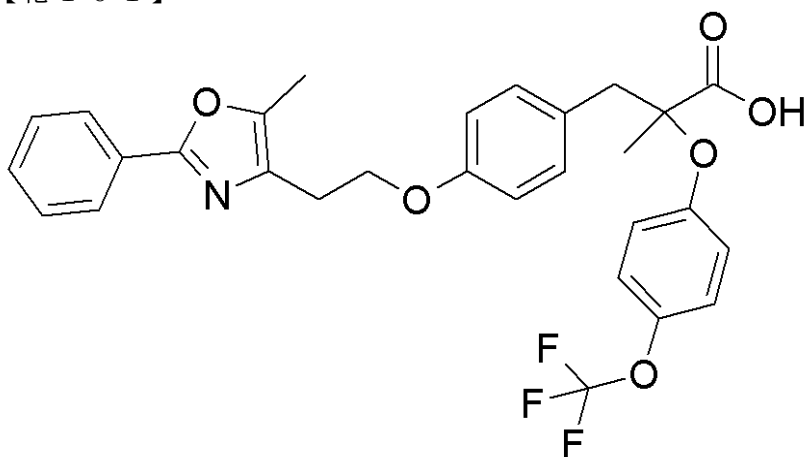
【0213】

実施例 4 2

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

30

【化101】



40

代表的手法 (B) を用いて、3−(4−ヒドロキシフェニル)−2−メチル−2−(4−トリフルオロメトキシフェノキシ)−プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン−4−スルホン酸 2−(2−シクロヘキシル−5−メチル−オキサゾール−4−イル)−エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79−7.94 (m, 2H), 7.43−7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$),

50

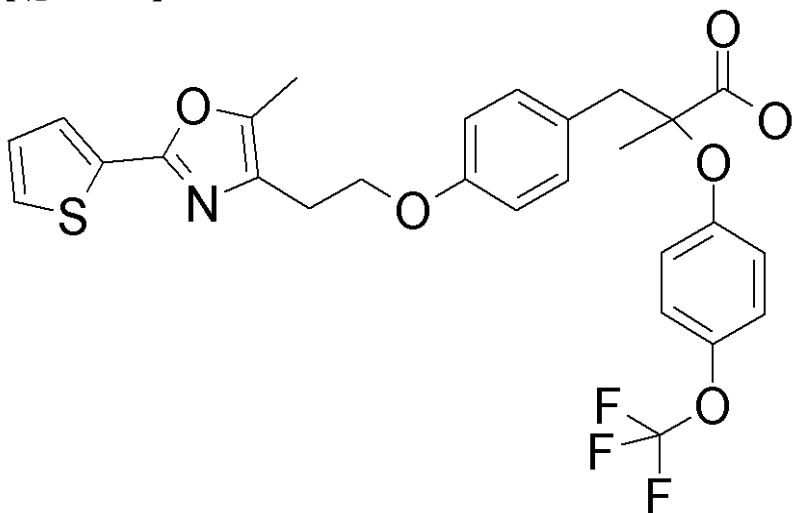
7.07 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.19 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.24 および 3.14 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 3.01 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.00 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{F}_3$ として) 542.1790, 実測値 542.1802.

【0214】

実施例 43

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-プロピオン酸

【化102】



実施例 42 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

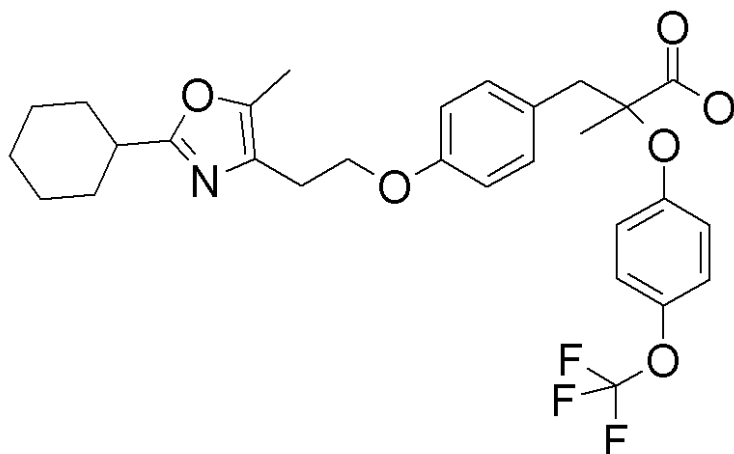
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.25 および 3.14 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). IR (KBr) 3600, 3000, 1727, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{F}_3\text{S}$ として) 548.1354, 実測値 548.1362.

【0215】

実施例 44

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-プロピオン酸

【化103】



10

実施例 42 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.43 (b s, 1H), 4.16 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.25 および 3.13 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.23 (m, 3H). IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1601, 1500, 1268 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{F}_3$ として) 548.2260, 実測値 548.2274.

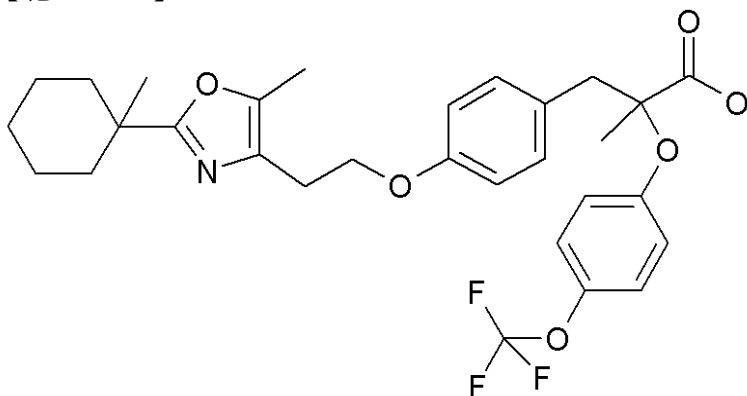
30

【0216】

実施例 45

2-メチル-3-(4-イル-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-プロピオン酸

【化104】



40

実施例 42 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.62–1.32 (m, 8H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{F}_3$ として): 実測値 m/e 562.3 ($M + 1$, 100%)。

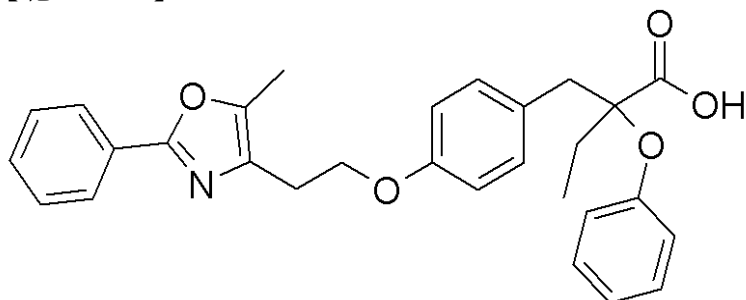
【0217】

10

実施例 46

2-〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンジル〕-2-フェノキシ-酪酸

【化105】



20

標準的手法 (B) を用いて、2-(4-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシ酪酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99–7.94 (m, 2H), 7.44–7.40 (m, 3H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.07 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.02–6.97 (m, 4H), 6.79–6.74 (m, 2H), 4.18 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.29 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.37 (s, 3H), 2.14 (qd, 1H, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 2.07 (qd, 1H, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz)。

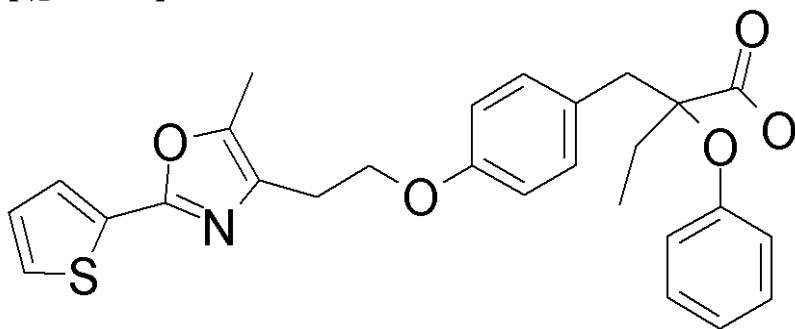
30

【0218】

実施例 47

2-〔4-〔2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンジル〕-2-フェノキシ-酪酸

【化106】



40

実施例 46 の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシ酪酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステ

50

ルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, 1H, $J = 3.6, 0.8$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 4H), 6.78–6.73 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.29 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.34 (s, 3H), 2.14 (qd, 1H, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 2.07 (qd, 1H, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz)。

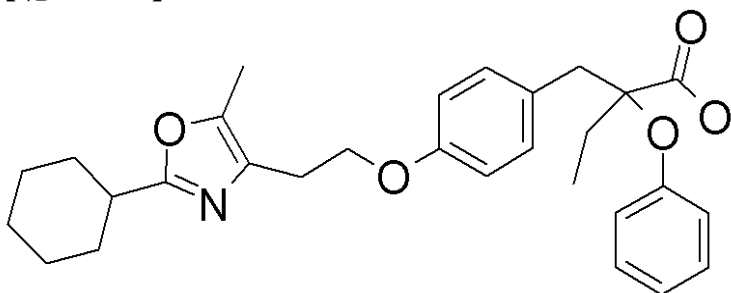
【0219】

10

実施例 48

2-〔4-〔2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ〕-ベンジル〕-2-フェノキシ-酪酸

【化107】



20

実施例 46 の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシ酪酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (bs, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.06–6.96 (m, 5H), 6.72 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.28 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.81 (tt, 1H, $J = 11.6, 3.6$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18–1.98 (m, 4H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.72–1.67 (m, 1H), 1.58–1.48 (m, 2H), 1.39–1.18 (m, 3H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz)。

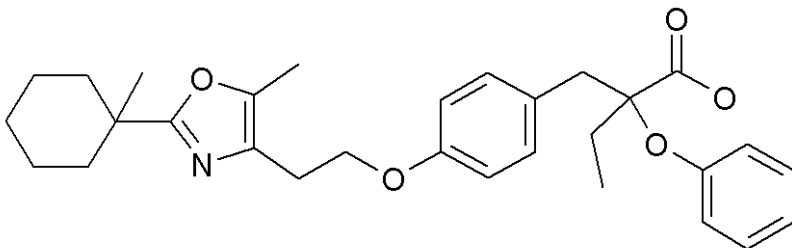
30

【0220】

実施例 49

2-(4-〔2-〔5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル〕-エトキシ〕-ベンジル)-2-フェノキシ-酪酸

【化108】



40

実施例 46 の方法を用いて、2-(4-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシ酪酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-〔5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル〕-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 2H, $J = 8.60$ Hz, $J = 7.43$ Hz), 7.07–7.03 (m, 1H), 7.0

50

2-6.96 (m, 4H), 6.72 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.38 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.43$ Hz); MS (ES+) 計算値 ($C_{30}H_{38}NO_5$ として): 実測値 m/e 492.3 ($M + 1$, 100%).

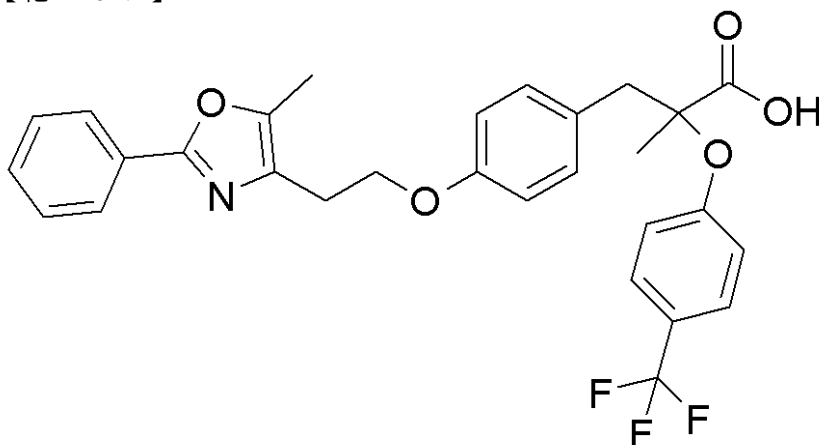
【0221】

実施例 50

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

10

【化109】



20

標準的手法 (B) を用い、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (bs, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.28 および 3.15 (d of Abq, 2H, $J = 14.0$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1734, 1613, 1513, 1328 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{29}H_{27}NO_5F_3$ として) 526.1841, 実測値 526.1851.

30

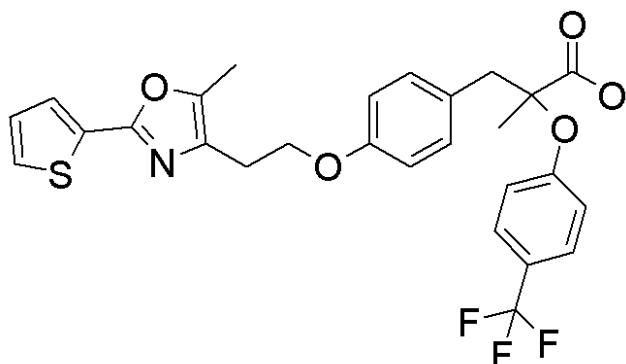
【0222】

実施例 51

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

40

【化110】



10

実施例 50 の方法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (bs, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.2$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.28 および 3.16 (d of Abq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 3000, 1714, 1614, 1513, 1327 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ として) 532.1406, 実測値 532.1412.

20

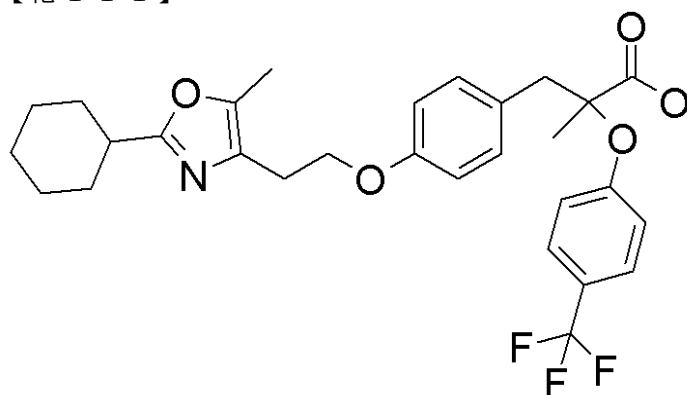
【0223】

実施例 52

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸

30

【化111】



40

実施例 50 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.24 および 3.15 (d of ABq, 2H 50

, $J = 13.8 \text{ Hz}$), 2.95 (t, 2H , $J = 6.2 \text{ Hz}$), 2.85 (tt, 1H , $J = 11.6, 3.4 \text{ Hz}$), 2.30 (s, 3H), $2.03-1.95$ (m, 2H), $1.83-1.74$ (m, 2H), $1.73-1.68$ (m, 1H), $1.58-1.47$ (m, 1H), 1.49 (s, 3H), $1.38-1.17$ (m, 4H). IR (KBr) $3400, 2937, 1735, 1614, 1513, 1328 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ として) 532.2311 , 実測値 532.2332 .

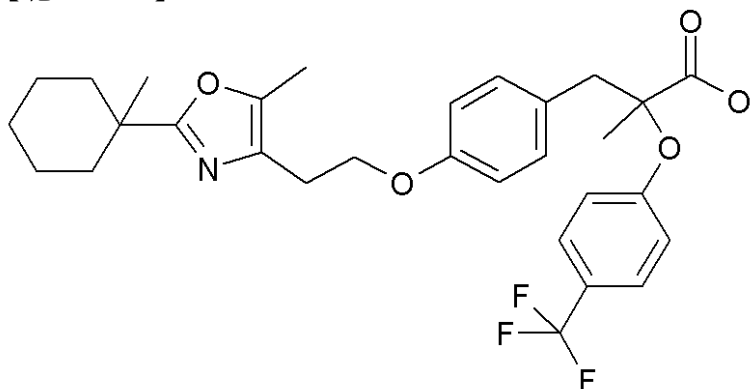
【0224】

実施例 53

10

2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸

【化112】



20

実施例 50 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 7.49 (d, 2H , $J = 8.60 \text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H , $J = 8.60 \text{ Hz}$), 6.94 (d, 2H , $J = 8.60 \text{ Hz}$), 6.78 (d, 2H , $J = 8.60 \text{ Hz}$), 4.13 (t, 2H , $J = 6.25 \text{ Hz}$), 3.25 (d, 1H , $J = 14.08 \text{ Hz}$), 3.15 (d, 1H , $J = 14.08 \text{ Hz}$), 2.99 (t, 2H , $J = 6.25 \text{ Hz}$), 2.33 (s, 3H), $2.14-2.06$ (m, 2H), $1.61-1.41$ (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$ として): 実測値 m/e 546.3 ($M + 1$, 100%).

30

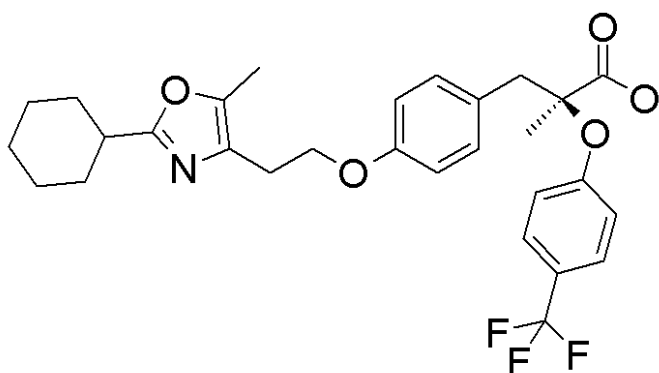
【0225】

実施例 54

40

(S)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸

【化113】



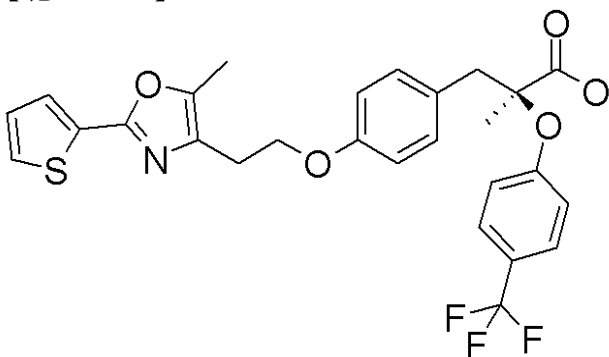
実施例 1 に記載の手法によって、(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル (95 % ee ; Chiralpak AD セパレーション、8×27 cm、10 % IPA／ヘプタン、275 nm) およびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

【 0 2 2 6 】

实施例 55

(S)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-プロピオン酸

【化 1 1 4】



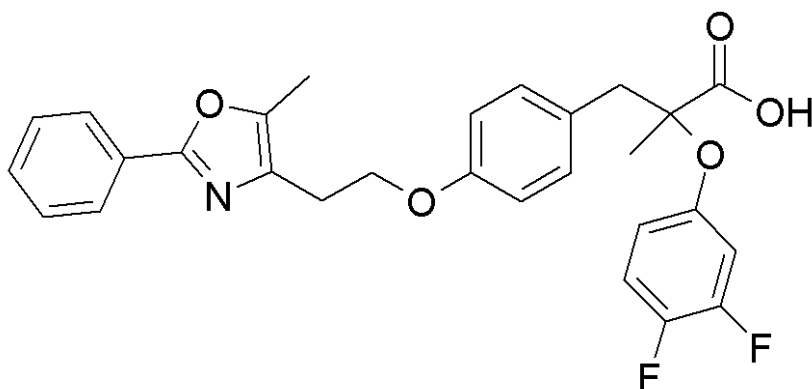
実施例 1 に記載の手法によって、(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル (95 % ee; Chiralpak AD セパレーション、8×27 cm、10 % IPA／ヘプタン、275 nm) およびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

【 0 2 2 7 】

实施例 56

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

【化 1 1 5】



10

標準的手法（B）を用いて、2-（3，4-ジフルオロフェノキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルから2-（3，4-ジフルオロフェノキシ）-2-メチル-3-〔4-〔2-（5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-プロピオン酸を製造した。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ 9.13（bs，1H），7.99-7.95（m，2H），7.48-7.41（m，3H），7.17（d，2H， $J = 8.4$ Hz），6.99（q，1H， $J = 9.5$ Hz），6.82（d，2H， $J = 8.4$ Hz），6.75（ddd，1H， $J = 11.6$ ，6.4，2.8 Hz），6.63-6.56（m，1H），4.20（t，2H， $J = 6.4$ Hz），3.22 および 3.10（d of ABq，2H， $J = 13.8$ Hz），3.04（t，2H， $J = 6.4$ Hz），2.41（s，3H），1.38（s，3H）。

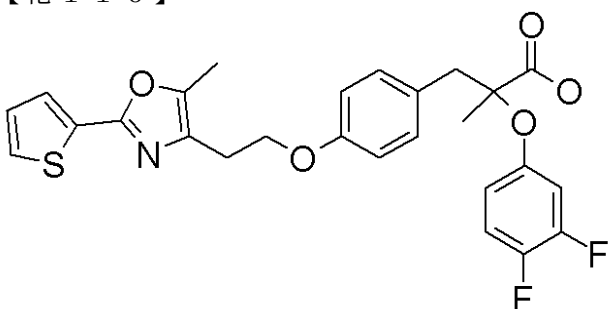
20

【0228】

実施例 57

2-（3，4-ジフルオロフェノキシ）-2-メチル-3-〔4-〔2-（5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-プロピオン酸

【化116】



30

実施例 56 の方法を用いて、2-（3，4-ジフルオロフェノキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-（5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル）-エチルエステルから標題化合物を製造した。

40

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz， CDCl_3 ） δ 7.61（d，d，1H， $J = 3.6$ Hz），7.39（d，1H， $J = 5.2$ Hz），7.17（d，2H， $J = 8.4$ Hz），7.08（dd，1H， $J = 5.2$ ，3.6 Hz），7.00（q，1H， $J = 9.5$ Hz），6.82（d，2H， $J = 8.4$ Hz），6.78（ddd，1H， $J = 11.6$ ，6.4，2.8 Hz），6.65-6.60（m，1H），4.18（t，2H， $J = 6.4$ Hz），3.22 および 3.12（d of ABq，2H， $J = 13.6$ Hz），2.98（t，2H， $J = 6.4$ Hz），2.37（s，3H），1.40（

50

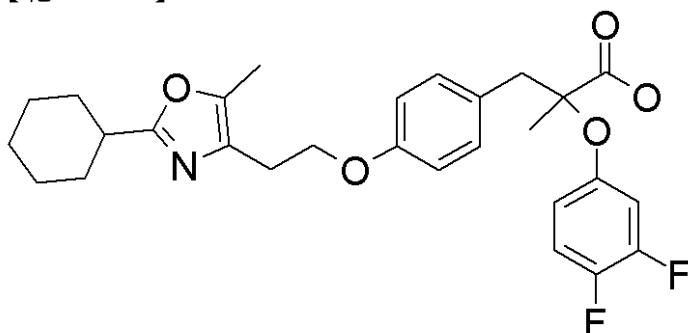
s, 3H)。

【0229】

実施例 58

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸

【化117】



10

実施例 56 の方法を用いて、2- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-ヒドロキシーフェニル) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (bs, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 9.5 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.21 および 3.08 (d of ABq, 2H, J = 14.0 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.91 (tt, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 3H), 1.37 (s, 3H)。

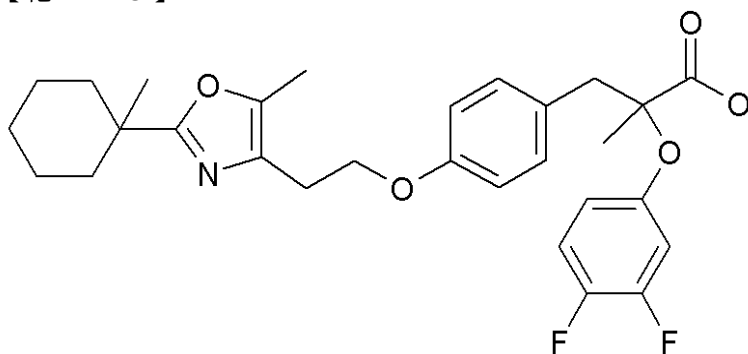
30

【0230】

実施例 59

2- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) -2-メチル-3- (4- {2- [5-メチル-2- (1-メチルシクロヘキシル) -オキサゾール-4-イル] -エトキシ} -フェニル) -プロピオン酸

【化118】



40

実施例 56 の方法と用いて、2- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-ヒドロキシーフェニル) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- [5-メチル-2- (1-メチルシクロヘキシル) オキサゾール-4-イル] -エチルエステルから標題化合物を製造した。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.00 (q, 1H, $J = 8.99$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.77–6.74 (m, 1H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.09 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.97 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.61–1.35 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{F}_2$ として): 実測値 m/e 514.3 ($M + 1$, 100%)。

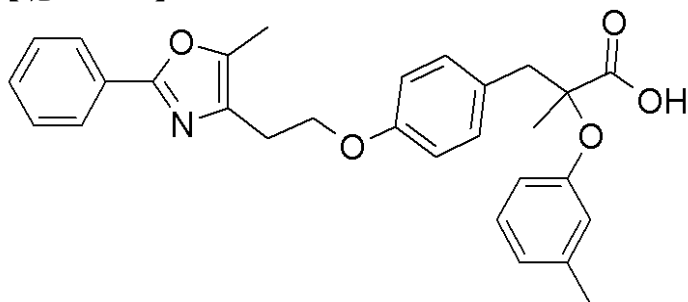
【0231】

10

実施例 60

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

【化119】



20

標準的手法 (B) を用い、3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-2-m-トリルオキシ-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04–8.01 (m, 2H), 7.47–7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.13 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.74–6.67 (m, 2H), 4.23 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.24 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ として) 472.2124, 実測値 472.2098。

30

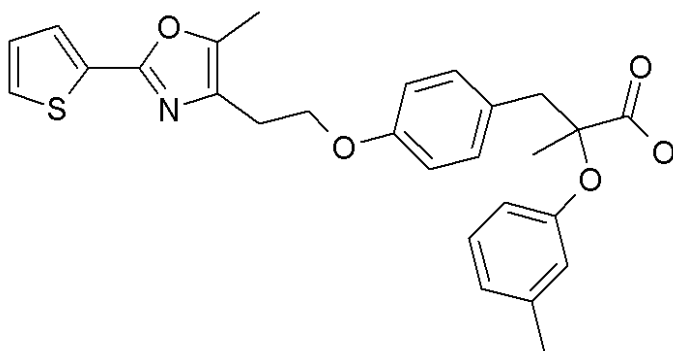
【0232】

実施例 61

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-m-トリルオキシ-プロピオン酸

【化120】

40



10

実施例 60 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-m-トリルオキシ-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 1H, $J = 3.52$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 4.69$ Hz), 7.17 (d, 2H, $J = 8.21$ Hz), 7.16–7.10 (m, 2H), 6.87–6.86 (m, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.72–6.69 (m, 2H), 4.21 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.24 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.01 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ として) 478.1688, 実測値 478.1692。

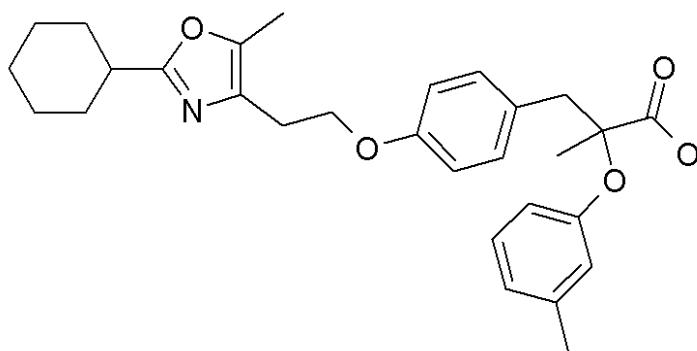
20

【0233】

実施例 62

3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-2-m-トリルオキシ-プロピオン酸

【化121】



30

実施例 60 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-m-トリルオキシ-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.13 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 7.43$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.69–6.68 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.09–2.96 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06–2.02 (m, 2H), 1.83–1.80 (m

50

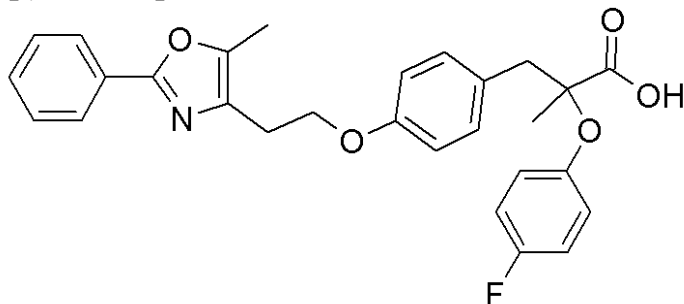
, 2 H), 1.73–1.70 (m, 1 H), 1.59–1.56 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.38–1.26 (m, 3 H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{29}H_{36}NO_5$ として) 478.2593, 実測値 478.2592。

【0234】

実施例 63

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

【化122】



10

標準的手法 (B) を用いて、2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標

20

題化合物を製造した。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00–7.97 (m, 2 H), 7.43–7.41 (m, 3 H), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.99$ Hz), 6.93–6.82 (m, 6 H), 4.21 (t, 2 H, $J = 6.65$ Hz), 3.21 (d, 1 H, $J = 14.08$ Hz), 3.13 (d, 1 H, $J = 14.08$ Hz), 3.01 (t, 2 H, $J = 6.65$ Hz), 2.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{28}H_{27}NO_5F$ として) 476.1873, 実測値 476.1871。

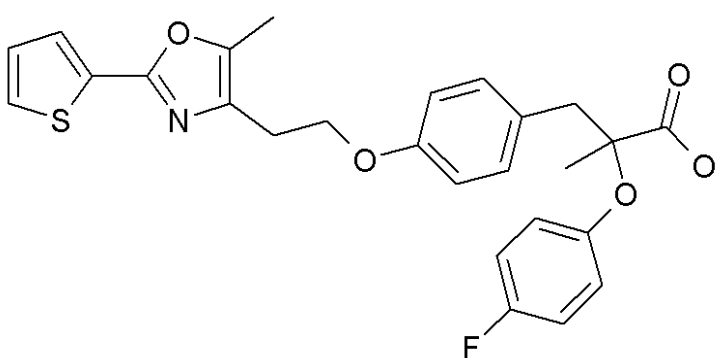
【0235】

30

実施例 64

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

【化123】



40

実施例 63 の手法を用いて、2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標

50

題化合物を製造した。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (dd, 1 H, $J = 3$

. 52 Hz, $J = 1.17$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 5.08$ Hz, $J = 1.17$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 5.08$ Hz, $J = 3.91$ Hz), 6.93–6.85 (m, 4H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.21 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.13 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{26}H_{25}NO_5FS$ として) 482.1437, 実施例 482.1451。

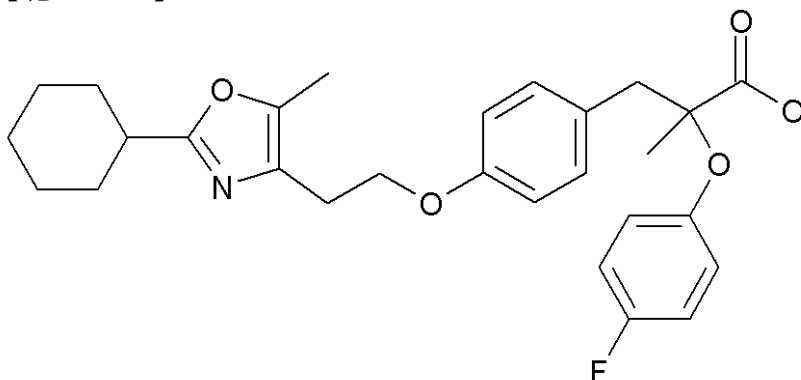
【0236】

10

実施例 65

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

【化124】



20

実施例 63 の手法を用いて、2- (4-フルオロフェノキシ) -3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エチル エステルから標題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.95–6.85 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz) 2.85 (tt, 1H, $J = 11.73$ Hz, $J = 3.52$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.72–1.69 (m, 1H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33–1.22 (m, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{28}H_{33}NO_5F$ として) 482.2343, 実測値 482.2347。

30

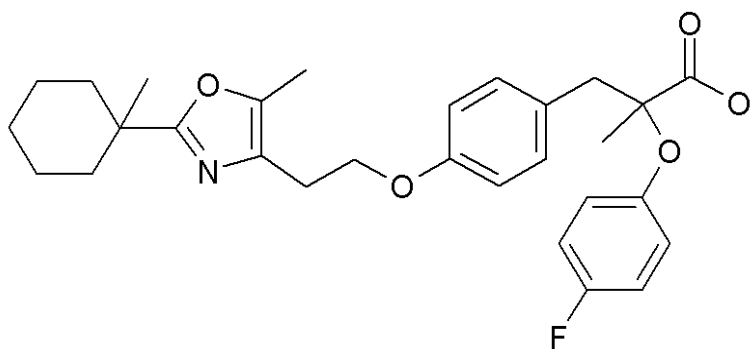
【0237】

40

実施例 66

2- (4-フルオロフェノキシ) -2-メチル-3- (4- {2- [5-メチル-2- (1-メチル-シクロヘキシル) -オキサゾール-4-イル] -エトキシ} -フェニル) -プロピオン酸

【化125】



10

実施例 63 の手法を用いて、2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.93–6.84 (m, 4H), 6.69 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.06$ Hz), 3.22 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 3.09 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.06$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.17–2.09 (m, 2H), 1.57–1.50 (m, 4H), 1.45–1.37 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ESI+) 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}$ として): 実測値 m/e 496.3 ($M + 1$, 100%)。

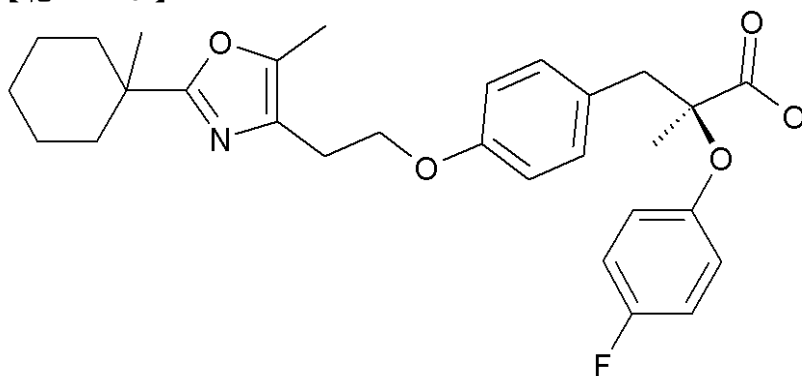
20

【0238】

実施例 67

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェノキシ)-プロピオン酸

【化126】



30

実施例 1 に記載の手法によって、(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エチルエステル (95% ee; Chiralpak AD セパレーション、 8×28 cm、10% IPA/ヘプタン、275 nm) から標題化合物を製造した。

40

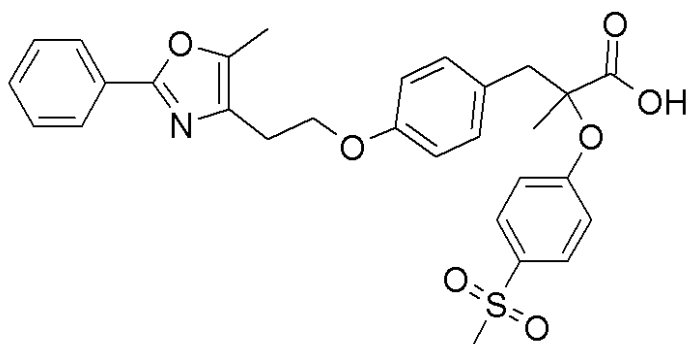
【0239】

実施例 68

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

【化127】

50



10

標準的手法 (B) を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 2H, $J = 7.04$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.21$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.29 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.17 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.10 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.01 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{S}$ として) 536.1743, 実測値 536.1771。

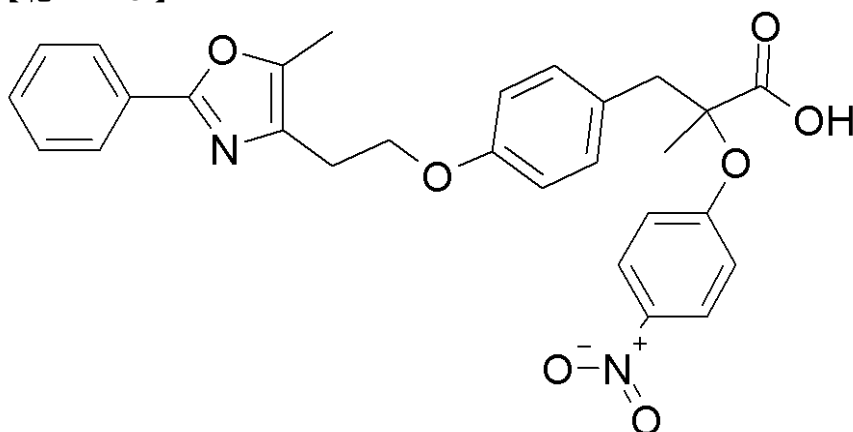
20

【0240】

実施例 69

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

【化128】



30

標準的手法 (B) を用いて、トルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.52–7.45 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.29 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.08 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ として) 503.181

40

50

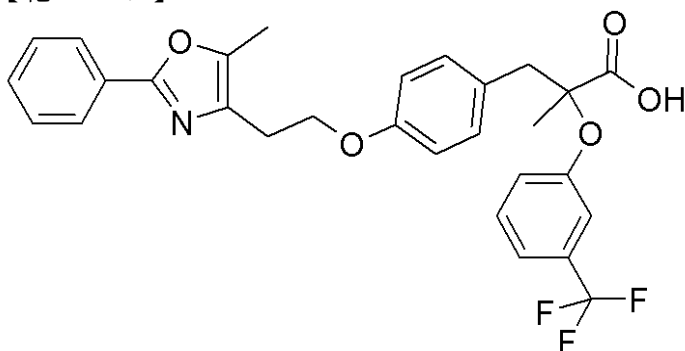
8, 実測値 503.1850。

【0241】

実施例70

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

【化129】



10

標準的手法(B)を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, $J = 8.21$ Hz), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}_3$ として) 526.1841, 実測値 526.1845。

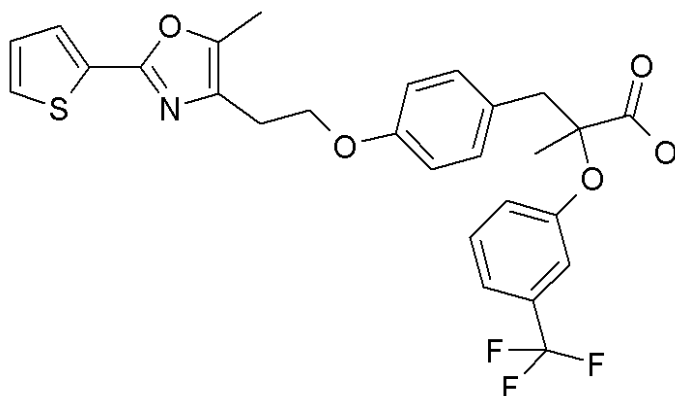
30

【0242】

実施例71

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸

【化130】



40

実施例70の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製

50

造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H, $J = 3.51$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 5.08$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 8.01$ Hz), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.19–7.11 (m, 4H), 7.08–7.03 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.18 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ として) 532.1405, 実測値 532.1423。

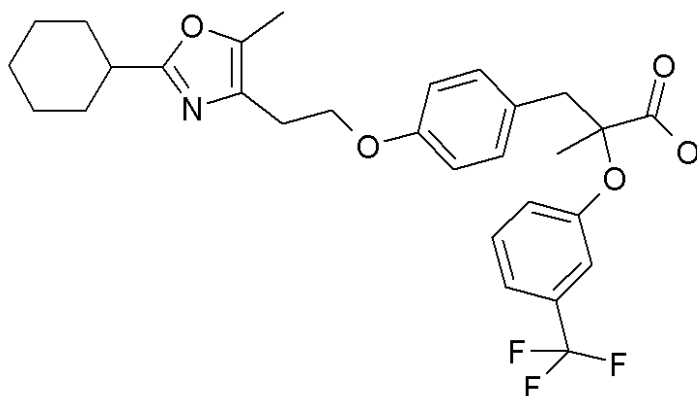
10

【0243】

実施例 72

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェノキシ) -プロピオン酸

【化131】



20

実施例 70 の手法を用いて、3- (4-ヒドロキシーフェニル) -2-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェノキシ) -プロピオン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.13–7.12 (m, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 5.67$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.13 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.01–2.93 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.05–2.01 (m, 2H), 1.83–1.78 (m, 2H), 1.73–1.69 (m, 1H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.37–1.18 (m, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ として) 532.2311, 実測値 532.2305。

40

【0244】

実施例 73

2-メチル-3- (4- {2- [5-メチル-2- (1-メチル-シクロヘキシル) -オキサゾール-4-イル] -エトキシ} -フェニル) -2- (3-トリフルオロメチル-フェノキシ) -プロピオン酸

【化132】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, 1H, J = 8.01 Hz), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.13–7.13 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.79 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.14–2.08 (m, 2H), 1.62–1.32 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 (C₃₀H₃₅NO₅F₃ として): 実測値 m/e 546.2 (M + 1, 100%)。

实施例 74

【化 1 3 3】



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97–7.95 (m, 2H), 7.42–7.39 (m, 3H), 7.18–7.12 (m, 3H), 6.83 (d, 2H, J = 8.99 Hz), 6.61–6.58 (m, 1H), 6.52–6.46 (m, 2H), 4.21 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.25 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₃₀NO₆ として) 488.2073, 実測値 48

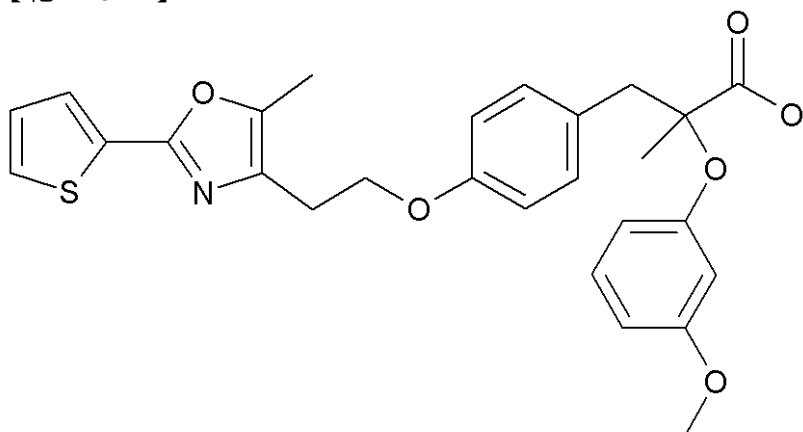
8. 2083。

【0246】

実施例 75

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

【化134】



10

実施例 74 の手法を用いて、3- (4-ヒドロキシ-フェニル) -2- (3-メトキシ-フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 1H, $J = 3.52$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 5.08$ Hz), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.62-6.59 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ として) 494.1637, 実測値 494.1642。

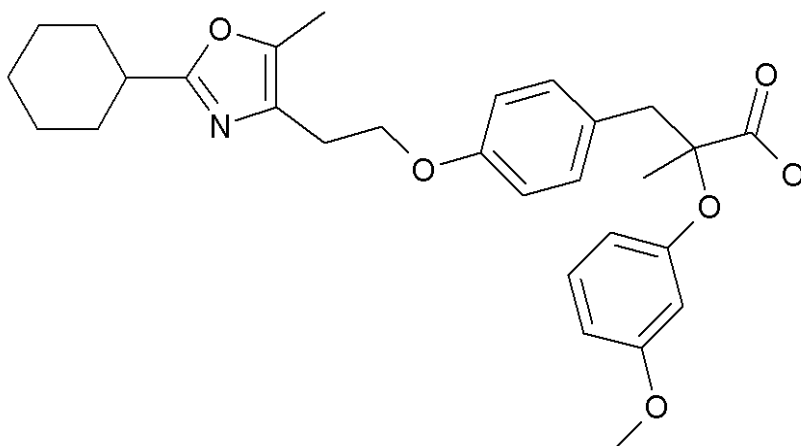
30

【0247】

実施例 76

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

【化135】



40

50

実施例 74 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチルオキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

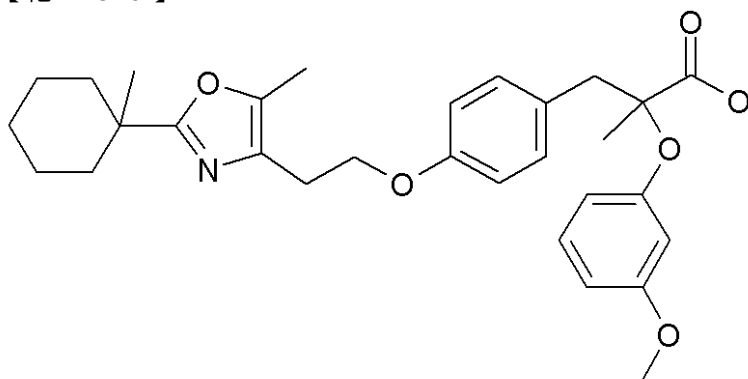
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.12 (m, 3H), 6.77 (d, 2H, $J = 8.99$ Hz), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 6.46 (t, 1H, $J = 2.35$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6.06$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.13 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.37-1.26 (m, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ として) 494.2543, 実測値 494.2543。

【0248】

実施例 77

2-(3-メトキシフェノキシ)-2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル]-エトキシ}フェニル)プロピオン酸

【化136】



実施例 74 の手法を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.13 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.46 (t, 1H, $J = 2.35$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_6$ として): 実測値 m/e 508.3 ($M + 1$, 100%)。

【0249】

実施例 78

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサゾール-5-イルオキシ)-2-メチル-3-{4-[2-フェニルオキサゾール-4-イル]-エトキシ}フェニル}プロピオン酸

【化137】

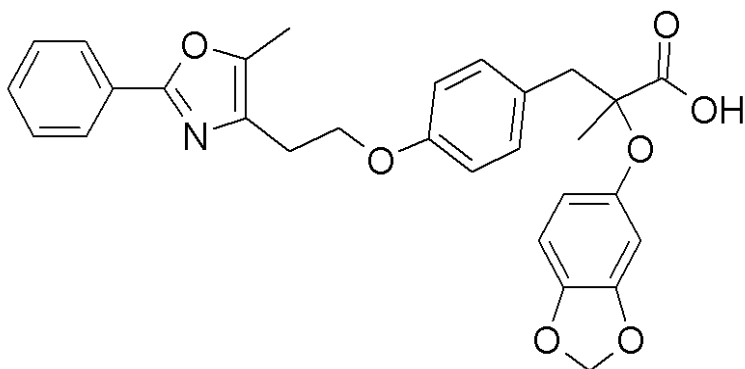
10

20

30

40

50



10

標準的手法 (B) を用いて、2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-フェニル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.79$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J = 2.44$ Hz), 6.32 (dd, 1H, $J = 8.79$ Hz, $J = 2.44$ Hz), 5.88 (d, 2H, $J = 0.98$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 6.35$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.16$ Hz), 3.04-3.00 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ として) 502.1866, 実測値 502.1881。

20

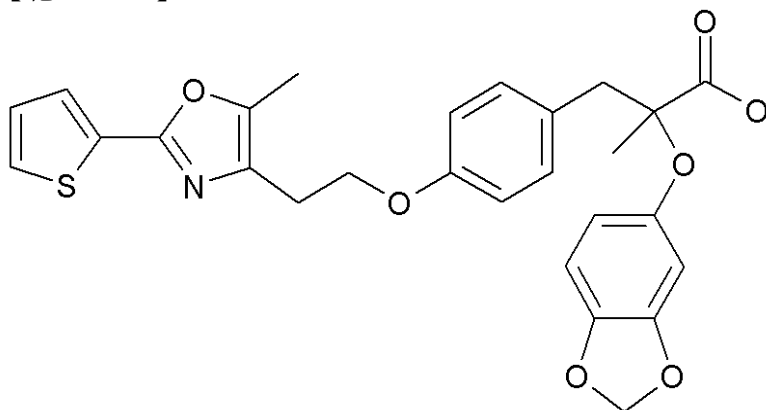
【0250】

実施例 79

2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-プロピオン酸

【化138】

30



40

実施例 78 の手法を用いて、2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, 1H, $J = 3.90$ Hz, $J = 1.47$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 5.37$ Hz, $J = 1.47$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.31$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 5.37$ Hz, $J = 3.90$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz),

50

6.42 (d, 1H, $J = 2.44$ Hz), 6.33 (dd, 1H, $J = 8.31$ Hz, $J = 2.44$ Hz), 5.88 (d, 2H, $J = 0.98$ Hz), 4.15 (t, 2H, $J = 6.35$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 13.92$ Hz), 3.04 (d, 1H, $J = 13.92$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 6.35$ Hz), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{27}H_{26}NO_7S$ として) 508.1430, 実測値 508.1425。

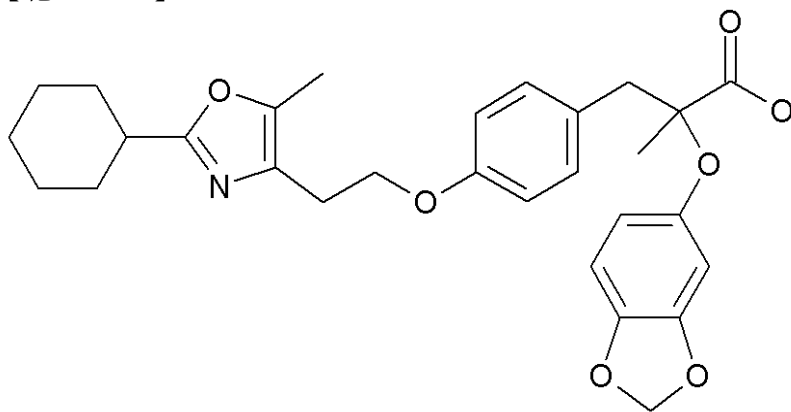
【0251】

実施例 80

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチル-プロピオン酸

10

【化139】



20

実施例 78 の手法を用いて、2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 6.61 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 6.42 (d, 2H, $J = 2.44$ Hz), 6.33 (dd, 1H, $J = 8.30$, $J = 2.44$ Hz), 5.88 (d, 2H, $J = 0.98$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 3.03 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 2.86 (tt, 1H, $J = 11.72$ Hz, $J = 3.42$ Hz), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 2H); HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{29}H_{34}NO_7$ として) 508.2335, 実測値 508.2351。

30

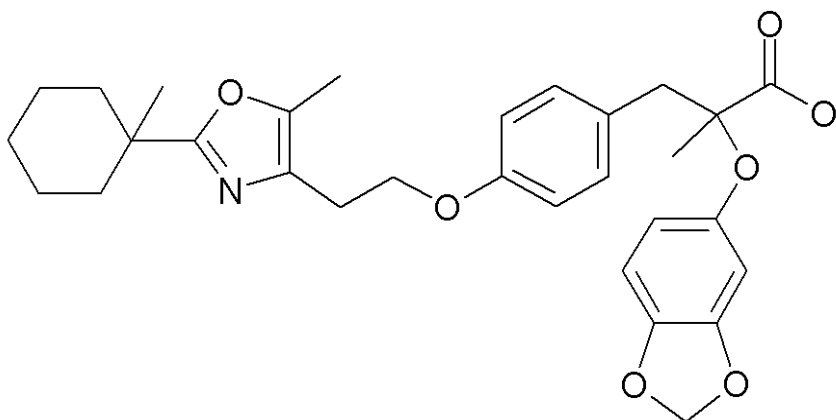
40

【0252】

実施例 81

2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-2-メチル-3-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル)-プロピオン酸

【化140】



10

実施例 78 の手法を用いて、2-（ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イルオキシ）-3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-〔5-メチル-2-（1-メチルシクロヘキシル）オキサゾール-4-イル〕-エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.21$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.37 (dd, 1H, $J = 8.21$ Hz, $J = 2.35$ Hz), 5.92 (d, 2H, $J = 0.78$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.07 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ として): 実測値 m/e 522.3 ($M + 1$, 100%).

20

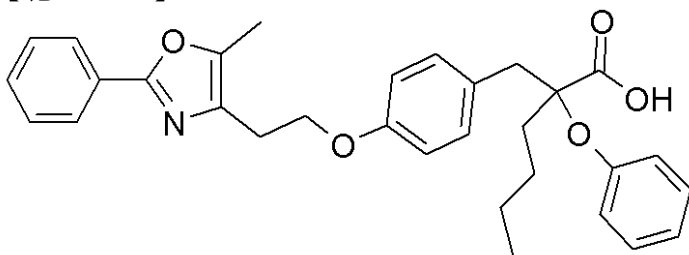
【0253】

実施例 82

2-〔4-〔2-（5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-ベンジル〕-2-フェノキシヘキサン酸

30

【化141】



標準的手法 (B) を用いて、2-（4-ヒドロキシベンジル）-2-フェノキシヘキサン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-（2-フェニル-5-メチルオキサゾール-4-イル）-エチルエステルから標題化合物を製造した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, $J = 7.43$ Hz), 6.98 (t, 4H, $J = 8.99$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.17 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.29 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.36 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.42-1.16 (m, 4H), 0.79 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ として): 実測値 m/e 500.2 ($M + 1$, 100%).

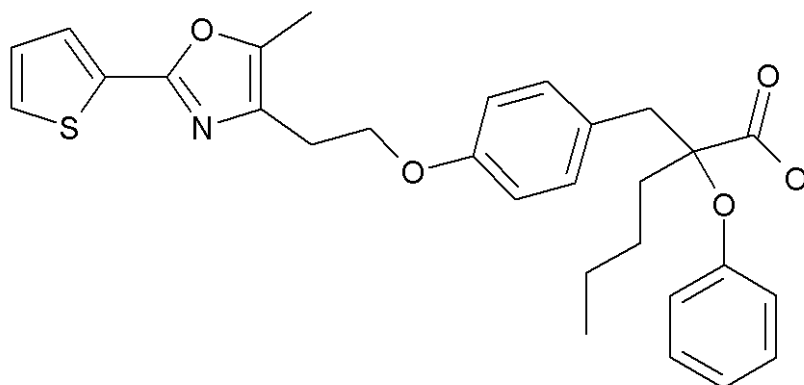
50

【0254】

実施例 83

2- {4- [2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-
-エトキシ] -ベンジル} -2-フェノキシ-ヘキサン酸

【化142】



10

実施例 84 の手法にしたがい、2- (4-ヒドロキシベンジル) -2-フェノキシヘキサン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, 1H, $J = 3.91$ Hz, $J = 1.17$ Hz), 7.28 (dd, 1H, $J = 5.08$ Hz, $J = 1.17$ Hz), 7.21 (dd, 2H, $J = 8.60$ Hz, $J = 7.43$), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.66 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.21 (s, 2H), 2.85 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 4H), 0.71 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}$ として): 実測値 m/e 506.2 ($M + 1$, 100%)。

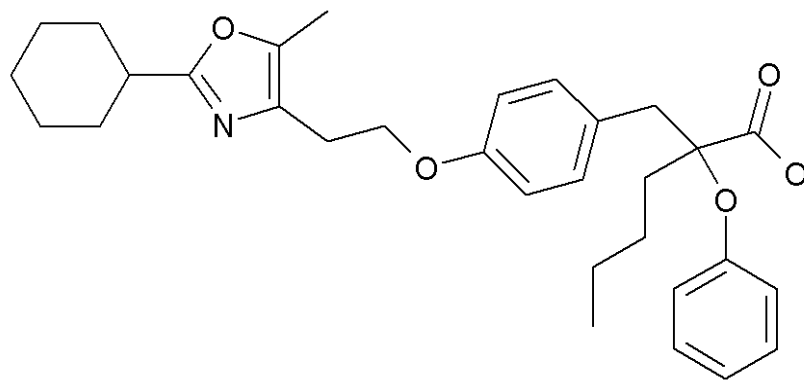
20

【0255】

実施例 84

2- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ] -ベンジル} -2-フェノキシ-ヘキサン酸

【化143】



40

実施例 82 の手法にしたがい、2- (4-ヒドロキシベンジル) -2-フェノキシヘキサン酸エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 2H, $J = 8.60$ Hz, $J = 7.43$ Hz), 7.06-6.94 (m, 5H), 6.70 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 3.30 (d, 1H, $J = 14.65$ Hz), 3.27 (d, 1H, 50

$J = 14.65 \text{ Hz}$), $2.95 - 2.86$ (m, 3H), 2.30 (s, 3H), $2.08 - 1.92$ (m, 4H), $1.83 - 1.79$ (m, 2H), $1.72 - 1.69$ (m, 1H), $1.60 - 1.50$ (m, 2H), $1.42 - 1.18$ (m, 7H), 0.71 (t, 3H, $J = 7.04 \text{ Hz}$); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_5$ として): 実測値 m/e 506.3 ($M + 1$, 100%)。

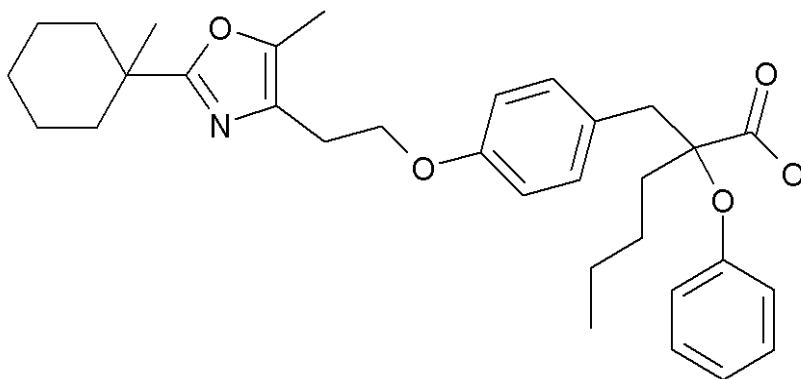
【0256】

実施例 85

2-(4-{2-[5-メチル-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ-ヘキサン酸

10

【化144】



20

実施例 62 の手法にしたがい、2-(4-ヒドロキシベンジル)-2-フェノキシ-ヘキサン酸エチルエステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, 2H, $J = 8.01 \text{ Hz}$), 7.06 (t, 1H, $J = 7.43 \text{ Hz}$), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.71 (d, 2H, $J = 8.60 \text{ Hz}$), 4.10 (t, 2H, $J = 5.86 \text{ Hz}$), 3.28 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, $J = 5.86 \text{ Hz}$), 2.30 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.62-1.15 (m, 12H), 1.31 (s, 3H), 0.79 (t, 3H, $J = 7.04 \text{ Hz}$); MS (ES+) 計算値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_5$ として): 実測値 m/e 520.3 ($M + 1$, 100%)。

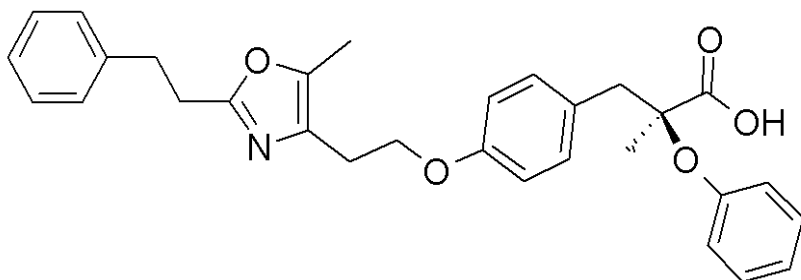
30

【0257】

実施例 86

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

【化145】

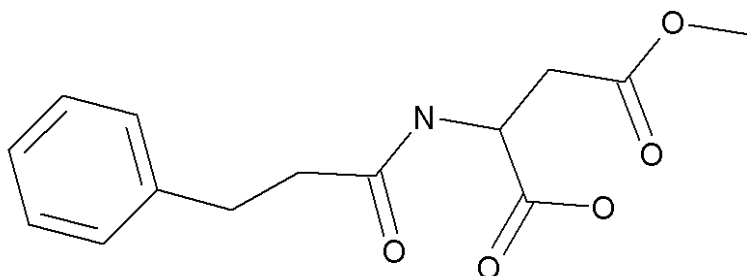


40

工程 A

2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)-コハク酸 4-メチルエステル

【化146】



メチル L-アスパルテート（15.0 g、0.082 mol）、DI 水（245 mL）、アセトン（20 mL）、および Na_2CO_3 （30.8 g、0.286 mol）を混合し、溶液を 5℃ に冷却した。3-フェニルプロピオニルクロライド（13.3 mL、0.089 mol）を添加しようと 10 分かけて滴加した。反応物を室温に於ため、2 時間攪拌した。この反応物はこの時間のうちに非常に濃厚になった。濃 HCl （50 mL）をスラリーに加え、pH を ≤ 4.0 にした。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した（3×）。有機相を水で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、ろ過し、減圧下で濃縮した。無色透明の油状物を精製することなく用いた。

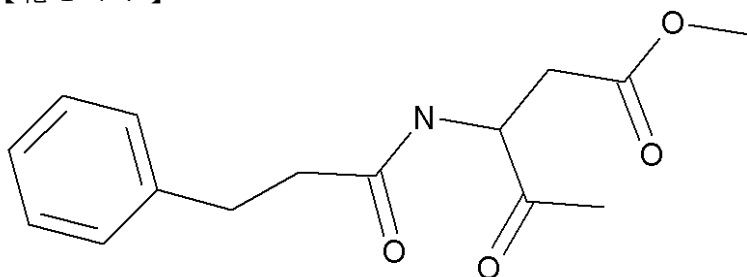
$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.92（br s, 1H）, 7.28–7.17（m, 5H）, 6.57（d, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 4.87（m, 1H）, 3.67（s, 3H）, 2.96（t, $J = 7.6$ Hz, 2H）, 2.89（A of ABX, $J_{AB} = 17.6$ Hz, $J_{AX} = 4.8$ Hz, 1H）, 2.88（B of ABX, $J_{BA} = 17.6$ Hz, $J_{BX} = 4.0$ Hz, 1H）, 2.69（t, $J = 7.6$ Hz, 2H）; MS（EI+） 280（M+H）, 302（M+H+Na）。

【0258】

工程 B

4-オキソ-3-（3-フェニルプロピオニルアミノ）-ペンタン酸メチルエステル

【化147】



2-（3-フェニルプロピオニルアミノ）-コハク酸 4-メチルエステル（10 g、36 mmol）、ピリジン（50 mL）および無水酢酸（45 mL）を 500 mL フラスコ中で混合した。反応混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した後、室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DI 水（100 mL）を加えた（潜在的発熱）。この反応混合物を水および CH_2Cl_2 に分配した。有機相を 1N HCl で洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この物質をさらに精製することなく用いた。

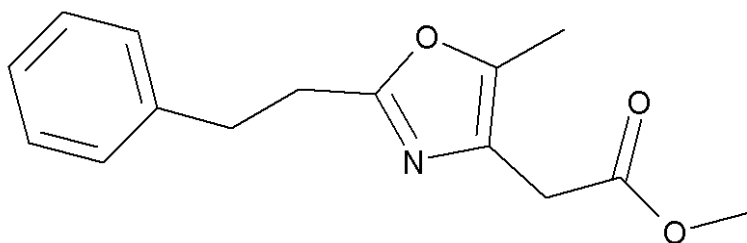
$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.31–7.20（m, 5H）, 6.79（br d, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 4.72（X of ABX, 1H）, 3.65（s, 3H）, 3.01–2.93（m, 3H）, 2.71–2.62（m, 3H）, 2.11（s, 3H）; MS（EI） 278.1（M+H）。

【0259】

工程 C

（5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル）-酢酸メチルエステル

【化148】



フラスコ100 mL中、4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-ペンタン酸メチルエステル(10 g、36 mmol)、および無水酢酸(28 mL)を混合した。濃 H_2SO_4 (1 mL)を加えた後、この溶液を30分間90℃に加熱し、次いで、室温に冷却した。反応物をDI水でゆっくり希釈した(30分、潜在的発熱)。この反応混合物を CH_2Cl_2 および水に分配した。有機相をDI水、10% NaHCO_3 (aq)、ブライン(150 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濃縮して茶色油状物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 600 mL、35% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、所望の生成物(3.25 g)を淡黄色油状物として得た。

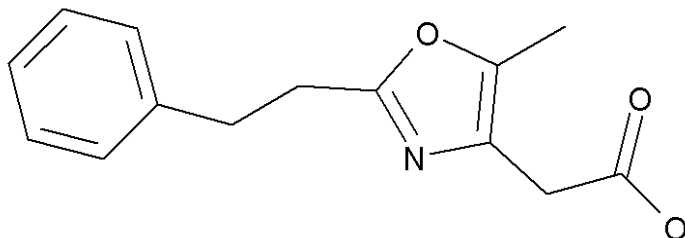
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.20 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.08–2.96 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); MS (EI+) 260 (M+H)。

【0260】

工程D

(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸

【化149】



MeOH(120 mL)中の、(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル(8.75 g、33.8 mmol)を5N NaOH(40 mL)で処理し、次いでこの溶液を40℃にあたためた。40分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水に懸濁し、次いで5N HClで酸性化し、pH=1にした。混合物をEtOAcで抽出し(2×)、乾燥し(MgSO_4)し、濃縮して、生成物5.25 g(63%)をオフホワイト色固形物として得た。

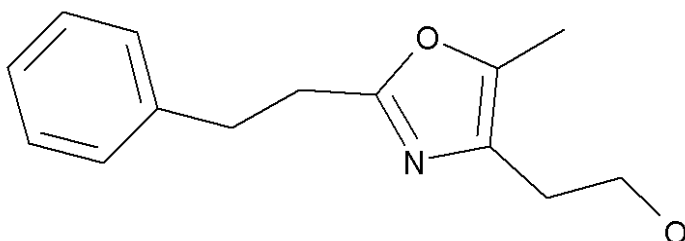
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.20 (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 3.06–3.03 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

【0261】

工程E

2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-エタノール

【化150】



10

20

30

40

50

THF 35 mL 中の (5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-酢酸 (5.05 g、20.6 mmol) の溶液に、添加しようと 50 分かけて、BH₃-THF 複合体 (THF 中の 1.0 M 溶液 49 mL) を滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、MeOH (12 mL) でクエンチした。50 °C で 2 時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、次いで CH₂Cl₂ および 1 N NaOH に分配した。有機相をブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 500 mL、35% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 3.99 g (84%) を無色透明の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.20 (m, 5H), 3.84 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06–2.67 (m, 4H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (EI+) 232.19 (M+H); 254.15 (M+H+Na)。

【0262】

工程 F

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

0 °C の CH₂Cl₂ 中の 2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-エタノール (1.2 g、5.19 mmol) の溶液をピリジン (1.64 g、20.7 mmol、1.68 mL)、DMAP (190 mg、1.56 mmol)、およびトシル無水物 (2.2 g、6.75 mmol) で処理した。反応物を室温にあたため、90 分後、この溶液をシリカゲル床を通してろ過した (CH₂Cl₂ ですすぐ)。生成物をさらに精製することなく用いた。

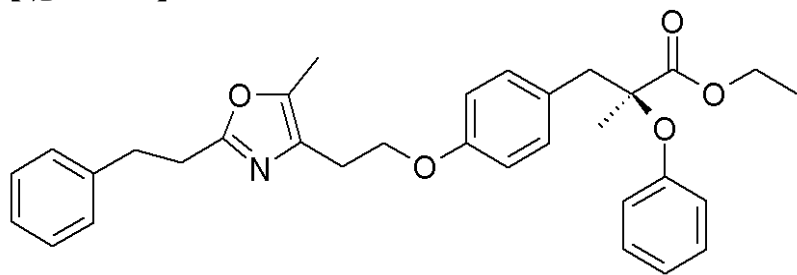
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31–7.17 (m, 7H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01–2.88 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0263】

工程 G

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

【化151】



(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル (298 mg、1.0 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステル (460 mg、1.19 mmol) および Cs₂CO₃ (388 g、1.19 mmol) を、無水の DMF (8 mL) 中に混合し、窒素雰囲気下、55 °C で 16 時間攪拌した。次いでこの混合物を冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水次いでブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、粘性の黄褐色油状物とした。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ 200 g、ヘキサン ~ 25% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、未反応フェノール (80 mg) および標題化合物を無色の油状物として得た (340 mg、67% (回収されたフェノールに基づいて 91%))。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.17 (m, 9H),

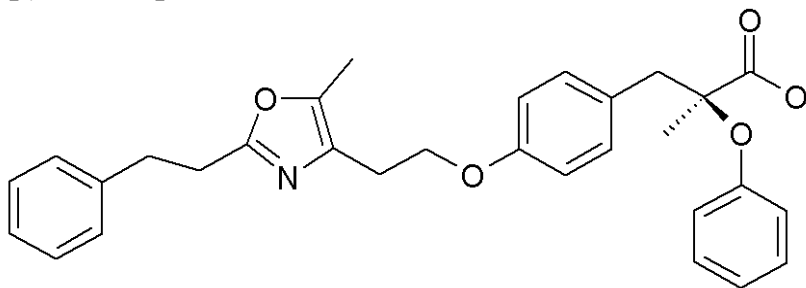
6.98 (tt, $J = 7.2$, 1.2 Hz, 1H), 6.87–6.83 (m, 4H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.29 (A of ABq, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.13 (B of ABq, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.01–2.97 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI+) 514.27 (M+H)。

【0264】

工程 H

(S)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシ-プロピオン酸 10

【化152】



20

MeOH (10 mL) 中の (S)-2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステル (340 mg、0.66 mmol) を 2N NaOH (10 mL) で処理し、55℃にあたためた。18時間後、この混合物を減圧下で濃縮し、次いで 5N HCl で酸性化して、pH=1 にした。この溶液を EtOAc で抽出した後、有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮し、白色泡沫とした (273 mg、85%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H), 7.27–7.15 (m, 9H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.27 (A of ABq, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.13 (B of ABq, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); MS (EI+) 486.1 (M+H), (EI-) 484.1 (M-H)。

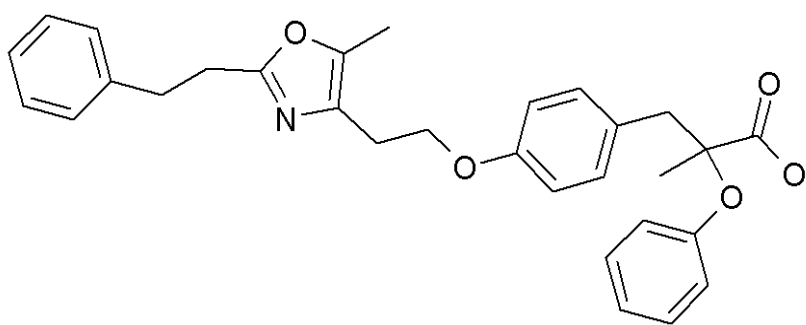
30

【0265】

実施例 87

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

【化153】



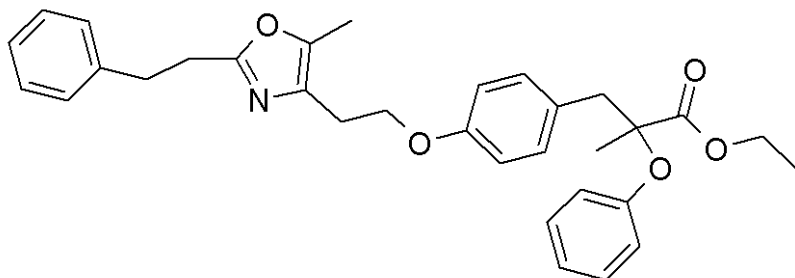
40

工程 A

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イル) 50

)-エトキシ]-フェニル}-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステル

【化154】



10

ラセミ性 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルを実施例 88、工程 G の手法によってカップリングし、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.19 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.2$, 1H), 6.84–6.81 (m, 4H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (A of ABq, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.11 (B of ABq, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.07–2.95 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20

【0266】

工程 B

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

標題化合物を実施例 88、工程 H の手法にしたがって作成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (br s, 1H), 7.27–7.08 (m, 9H), 6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.19 (A of ABq, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.03 (B of ABq, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.04–2.96 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

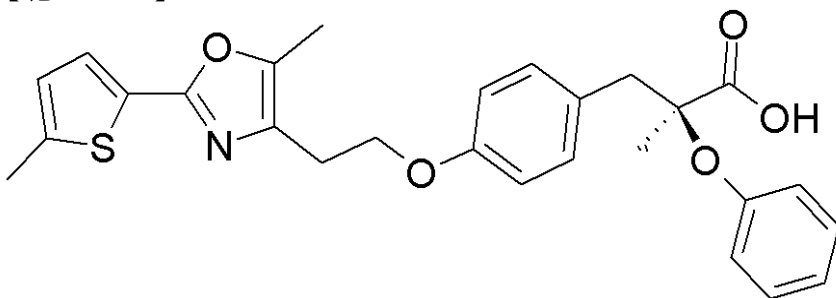
30

【0267】

実施例 88

(S)-2-(4-{2-[5-メチル-2-(5-メチル-チオフエン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ-酪酸

【化155】

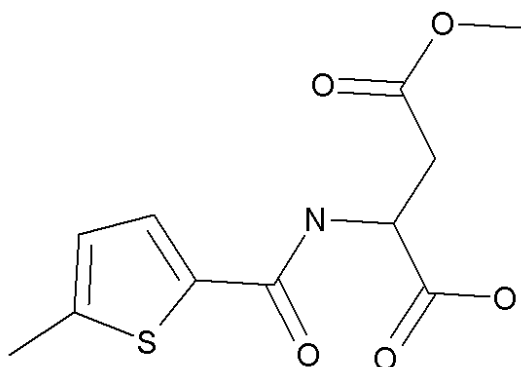


40

工程 A

2-[(5-メチル-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-コハク酸 4-メチルエステル

【化156】



10

THF (100 mL) 中の、5-メチル-2-チオフェンカルボン酸 (6.44 g、45.4 mmol)、N-メチル-モルホリン (4.82 g、47.7 mmol)、および2-クロロ-4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン (8.2 g、46.7 mmol) の混合物を室温で90分間攪拌した。β-メチル L-アスパルテート (8.6 g、46.7 mmol)、N-メチルモルホリン (9.64 g、95.3 mmol)、および蒸留水 (10 mL) を加え、混合物を3時間攪拌した。反応物を CH_2Cl_2 および 1 N HCl に分配した。有機相を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、減圧下で濃縮した。無色透明の油状物をさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.09 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.06 (A of ABX, $J_{AB} = 17.6$ Hz, $J_{AX} = 4.4$ Hz, 1H), 3.05 (B of ABX, $J_{BA} = 17.6$ Hz, $J_{BX} = 4.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

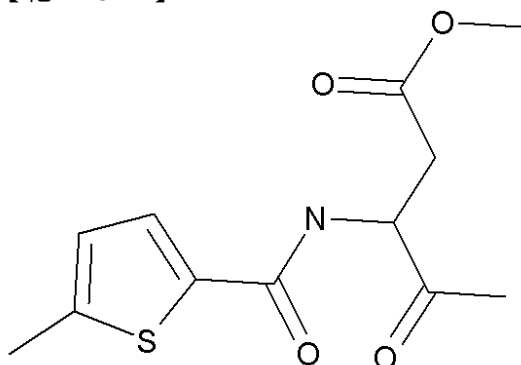
20

【0268】

工程 B

3-[(5-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-オキソ-ペンタン酸メチルエステル

【化157】



30

2-[(5-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-コハク酸 4-メチルエステル (12 g、45 mmol)、ピリジン (60 mL) および無水酢酸 (50 mL) を 500 mL フラスコ中で混合した。反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、DI 水を加えた (100 mL) (潜在的発熱)。この反応混合物を 1 N HCl で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この物質をさらに精製することなく用いた。MS (EI) 270.1 ($M+H$)。

40

【0269】

工程 C

[5-メチル-2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

50

100 mL フラスコ中、3-[(5-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-4-オキソペンタン酸メチルエステル (12 g、45 mmol)、および無水酢酸 (30 mL) を混合した。濃 H_2SO_4 (1 mL) を加えた後、溶液を 90 °C まで 30 分加熱し、次いで室温に冷却した。反応物を DI 水でゆっくり希釈した (30 mL、潜在的発熱)。反応混合物を CH_2Cl_2 および水に分配した。有機相を DI 水およびブライン (150 mL) で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、茶色油状物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 700 mL、30% EtOAc/ヘキサン) によって精製し、所望の生成物 (3.44 g) を淡黄色油状物として得た。

$R_f = 0.39$ (50% EtOAc/ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

【0270】

工程 D

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

MeOH (45 mL) 中の [5-メチル-2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (3.44 g、13.7 mmol) を 5N NaOH (16 mL) で処理し、次いで溶液を 40 °C にあたためた。30 分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水に懸濁し、次いで 5N HCl で酸性化し、pH = 1 にした。この混合物を EtOAc で抽出し (2×)、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、生成物 2.47 g (76%) をオフホワイト色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

【0271】

工程 E

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

THF (10 mL) 中の [5-メチル-2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-酢酸 (1.5 g、6.33 mmol) の溶液に、添加しようと 50 分かけて、 BH_3 -THF 複合体 (THF 中 1.0 M 溶液 15 mL) を滴加した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで MeOH (4 mL) でクエンチした。50 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、次いで CH_2Cl_2 および 1N NaOH に分配した。有機相をブラインで洗浄し (1×50 mL)、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、無色の油状物 (1.4 g、99%) を得た。これをさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.89 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS (EI+) 224.04 (M+H); 246.06 (M+H+N a)。

【0272】

工程 F

トルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エチルエステル

0 °C の CH_2Cl_2 (25 mL) 中の 2-[5-メチル-2-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エタノール (1.42 g、6.37 mmol) の溶液をピリジン (2.0 g、25.5 mmol、2.0 mL)、DMA P (233 m

10

20

30

40

50

g、1.91 mmol)、およびトシル無水物(2.70 g、8.28 mmol)で処理した。反応物を室温まであたため、90分後、この溶液をシリカゲル床を通してろ過した(CH_2Cl_2 ですすぐ)。生成物をさらに精製することなしに用いた。MS(EI+) 378.1(M+H)。

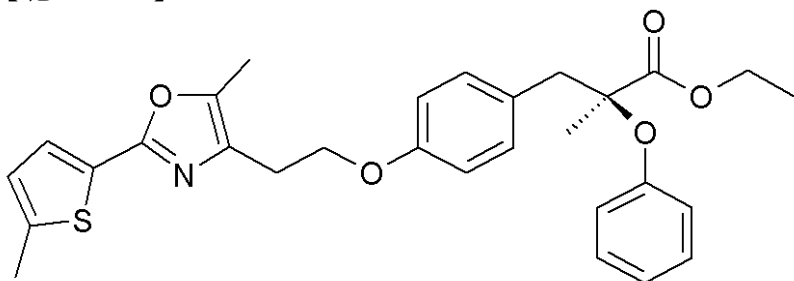
【0273】

工程 G

(S)-2-(4-{2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ酪酸エチルエステル

【化158】

10



(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル(255 mg、0.85 mmol)、トルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エチルエステル(383 mg、1.02 mmol)および Cs_2CO_3 (335 mg、1.02 mmol)を無水のDMF(6 mL)中に混合し、窒素雰囲気下55℃で16時間攪拌した。次いでこの混合物を冷却し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粘性の黄褐色油状物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ200 g、ヘキサン~25% EtOAc/ヘキサン)によって精製し、標題化合物を無色の油状物として得た(201 mg、47%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 4H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 4H), 6.72 (dd, $J = 3.6$, 1.2 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.26 (A of Abq, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.11 (B of Abq, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS(EI+) 505.9 (M+H); 637.8 (M+H+Cs)。

30

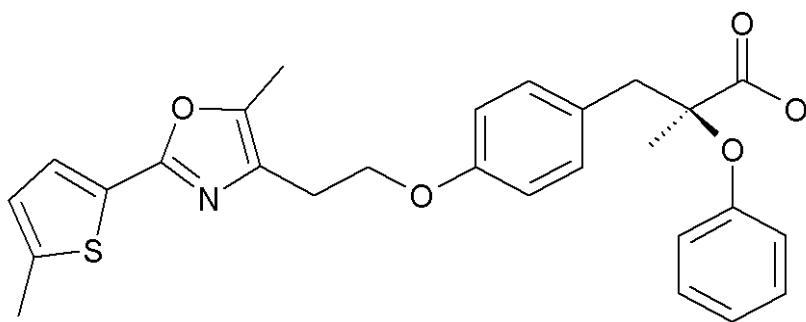
【0274】

工程 H

(S)-2-(4-{2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ酪酸

40

【化159】



MeOH (8 mL) 中の (S)-2-(4-{2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ酪酸エチルエステル (201 mg、0.40 mmol) を 2 N NaOH (8 mL) で処理し、55℃ にあたためた。18 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで 5 N HCl で酸性化し、pH=1 にした。溶液を EtOAc で抽出した後、有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮して白色泡沫 (158 mg、81%) とし、これを減圧オープン中、50℃ で 24 時間乾燥した：

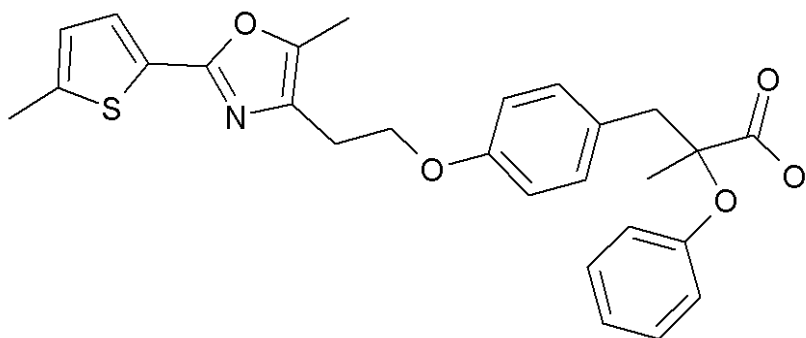
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (A of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 3.00 (B of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

【0275】

実施例 89

2-(4-{2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンジル)-2-フェノキシ酪酸

【化 160】



実施例 86 の様式で、ラセミ性 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-[5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-オキサゾール-4-イル]-エチルエステルから標題化合物を製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 4H), 6.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 5H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (A of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (B of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.12 (s

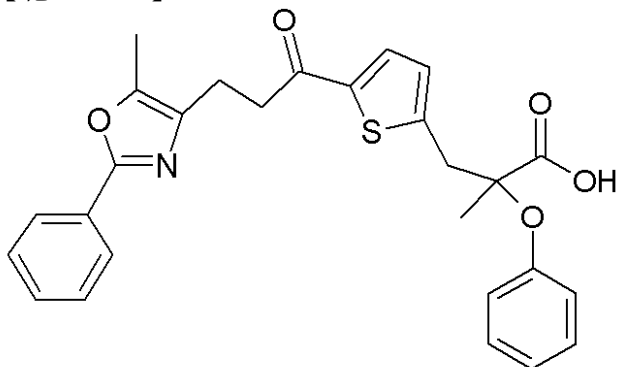
, 3 H)。

【0276】

実施例 90

2-メチル-3-{5-[3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-
プロピオニル]-チオフエン-2-イル}-2-フェノキシプロピオン酸

【化161】

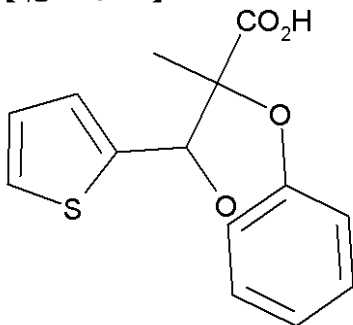


10

工程 A

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イルプロピオン酸

【化162】



20

氷/アセトン浴によって冷却した THF/ヘプタン/エチルベンゼン中の LDA の 2.0 M 溶液 (200 mL、408 mmol) に、THF (250 mL) 中の 2-フェノキシプロピオン酸 (30.8 g、185 mmol) の 0.75 M 溶液を、反応物温度を -10°C より低く保ちながら、30 分間かけて滴加した。この反応混合物を 15 分間攪拌した後、THF (250 mL) 中の 2-チオフエンカルボキシアルデヒド (20.8 g、185 mmol) の 0.75 M 溶液を、反応温度を -5°C より低く保ちながら、1 時間かけて滴加した。 0°C で 5 分間攪拌した後に、HPLC 分析は反応の完了を示した。反応物を氷水 (600 mL) に注ぎ、エーテル (500 mL) を加えた。ヘキサン (1.0 L) を加え、層を分離した。水層を EtO_2 : ヘキサン (1:2) (750 mL) でさらに抽出した。有機層を生成物に関してチェックし、廃棄した。酢酸エチル (500 mL) を水層に加え、濃 HCl (18 mL) で $\text{pH} = 2$ に酸性化し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した (2 x 200 mL)。有機層を NaCl で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物 50.0 g を得た。この生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

30

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 1.40 (s, 3 H); MS (EI-) 277.1 ($\text{M}-1$)⁻.

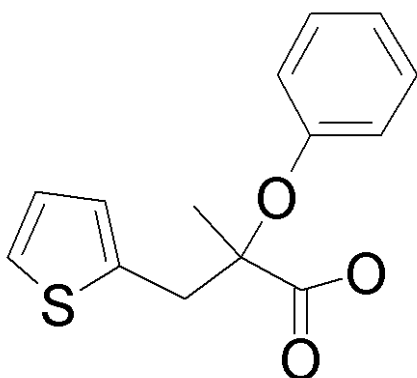
【0277】

工程 B

2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イルプロピオン酸

【化163】

50



10

−20℃の CH_2Cl_2 100 mL中のトリエチルシラン (56.4 g、77.4 mL、485 mmol) の溶液に、ボロントリフルオライドジエチルエーテレート (68.8 g、61.5 mL、485 mmol) を加えた。次いで CH_2Cl_2 (600 mL) 中の3-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イル-プロピオン酸 (45.0 g、162 mmol) の溶液を、温度を−15℃で保ちながら、この BF_3 溶液に1時間かけて滴加した。反応物を0℃で2時間攪拌した。反応物を1 N NaOH (約360 mL) でクエンチし、水180 mLで希釈し、1 N HClおよび1 N NaOHを用いてpHをpH=4.0に調節した。有機層を分離し、水層をさらに CH_2Cl_2 で抽出した (2×300 mL)。有機層を混合し、次いで0.1 N HCl (300 mL) および水 (2×300 mL) で洗浄した。キシレン (150 mL) およびNaClを加え、有機層を濃縮乾固し、粗製の生成物40.0 gを得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

20

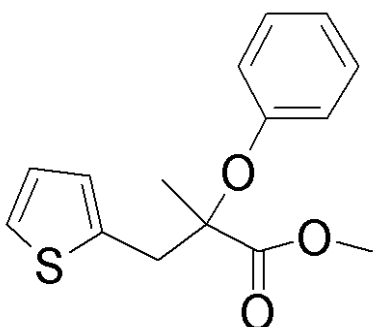
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86–7.29 (m, 8 H), 3.53 (d, 2 H), 3.37 (d, 2 H), 1.44 (s, 3 H); MS (EI) 263.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0278】

工程C

2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル
【化164】

30



100 mLブレイカー中、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (MNNG) 1.12 gを、エーテル (30 mL) および5 N KOH (2.3 mL) の溶液に加え、 N_2 発生が停止するまで攪拌した。別のブレイカー中、粗製の2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イル-プロピオン酸 (1.00 g) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解した。エーテル/塩基混合物を含有するブレイカーを、乾燥氷/アセトンを含有するDewarフラスコに入れ、水層を凍結し、エーテル層を、粗製の酸溶液を含有する他のブレイカー中にデカントした。次いでこの混合物をさらに5分間攪拌し、これは、HPLCにより、反応物の完了を示した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン (1:10)) によって精製し、所望の生成物533 mg (28%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16–7.22 (m, 4 H)

50

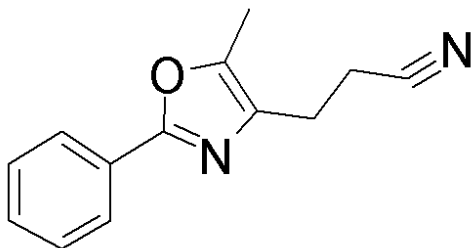
, 6.96 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.49 (d, 1 H), 3.38 (d, 1 H), 1.42 (s, 3 H); MS (EI) 277.1 (M+H)⁺。

【0279】

工程 D

3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-プロピオニトリル

【化165】



10

トルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エチルエステル (5.00 g、14.0 mmol)、シアン化ナトリウム (852 mg、16.8 mmol)、および炭酸水素カリウム (1.70 g、16.8 mmol) を混合し、DMSO (50 mL) 中、50℃で2時間強く攪拌し、次いで25℃で一晩攪拌した。次いで混合物をH₂O (50 mL) に注ぎ、Et₂Oで抽出した (2×50 mL)。有機層を混合し、次いでH₂O (50 mL)、飽和NaCl (50 mL) で洗浄し、NaCl で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、生成物 2.90 g (98%) を白色粉末として得た。

20

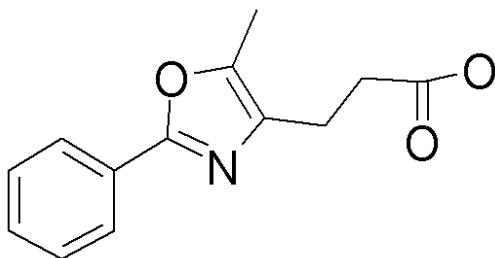
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (m, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 2.81 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.35 (s, 3 H); MS (EI) 213.1 (M+H)⁺。

【0280】

工程 E

3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-プロピオン酸

【化166】



30

3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-プロピオニトリル (3.4 g、16.0 mmol) およびHCl (10 mL) の混合物を95℃で4.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 (50 mL) に注いだ。生成物をEt₂OおよびEtOAcの1:1混合物で抽出した (2×50 mL)。有機層をまとめ、飽和NaCl (50 mL) で洗浄し、NaCl で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、酸化合物 2.27 g (61%) を白色固形物として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (m, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 2.78 (t, 2 H), 2.76 (t, 2 H), 2.32 (s, 3 H); MS (EI) 232.0 (M+H)⁺。

【0281】

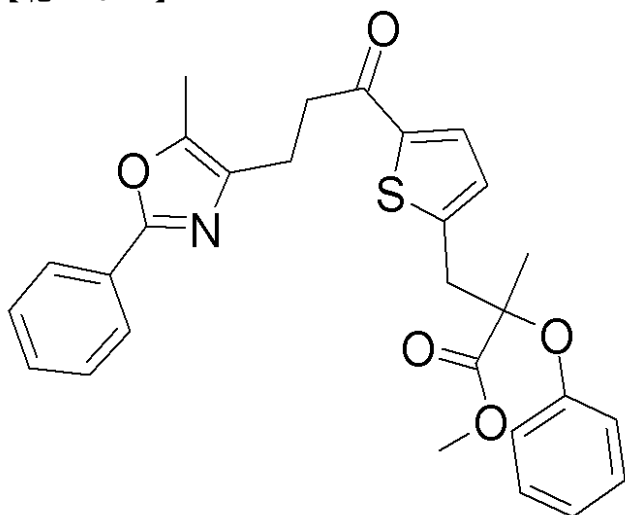
工程 F

2-メチル-3-{5-[3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)]

50

ープロピオニル]ーチオフエンー2ーイル}ー2ーフェノキシープロピオン酸メチルエステル

【化167】



10

3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)ープロピオン酸(2.27 g、9.82 mmol)のサンプルを無水の CH_2Cl_2 (20 mL)に溶解し、次いで触媒量のDMF(0.72 mL)を加え、オキサリルクロライドの2 M溶液(7.36 mL)をゆっくり加えた。反応混合物を N_2 下室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製のクロライドを得、これを次いで無水の CH_2Cl_2 10 mLに溶解し、次いで N_2 下0℃で無水の CH_2Cl_2 (10 mL)中の2-メチル-2-フェノキシ-3-チオフエン-2-イループロピオン酸メチルエステル(527167)(2.51 g、9.11 mmol)を含有するフラスコに加えた。次いで無水の1.0 M SnCl_4 溶液(5.6 mL)を0℃で滴加した。1時間後、反応物をHPLCによってチェックし、これによりほとんど生成物が形成されなかったことがわかった。さらに3.3 mLの SnCl_4 溶液を加え、室温で24時間攪拌した。出発物質が消費されたら、6 M HCl (20 mL)を滴加して反応をクエンチし、固形物を形成させ、水相を CH_2Cl_2 で抽出した(2×50 mL)。有機層を水(50 mL)で洗浄し、溶媒を除去し、油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中5%~20% EtOAc のグラジエント)に付し、生成物1.31 g(30%)を得た。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 6.84 (t, 1 H), 6.81 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.50 (d, 1 H), 3.33 (d, 1 H), 3.28 (t, 2 H), 2.89 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H); MS (EI) 490.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

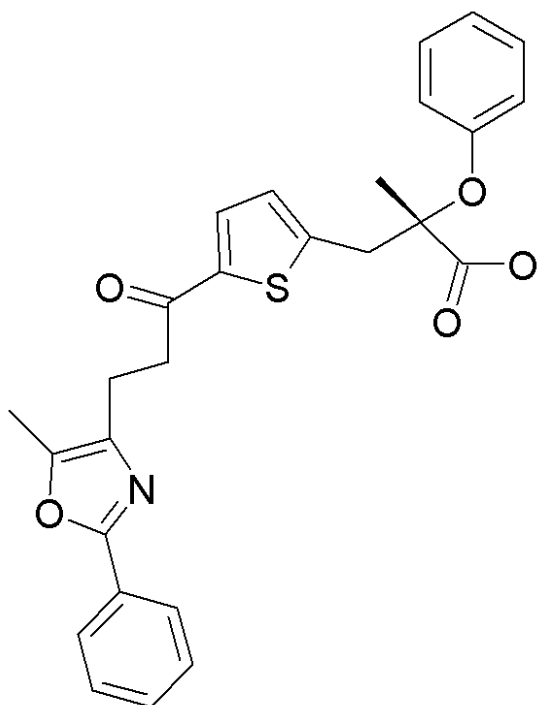
【0282】

工程 G

40

2-メチル-3-{5-[3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)ープロピオニル]ーチオフエン-2-イル}ー2-フェノキシープロピオン酸(515337)

【化168】



10

実施例 1、工程 E の手法を用い、加水分解して、2-メチル-3- {5- [3- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -プロピオニル] -チオフエン-2-イル} -2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル 300 mg から生成物 275 mg (94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 6.84 (t, 1 H), 6.81 (m, 3 H), 3.50 (d, 1 H), 3.35 (t, 2 H), 3.33 (d, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H); MS (EI) 476.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

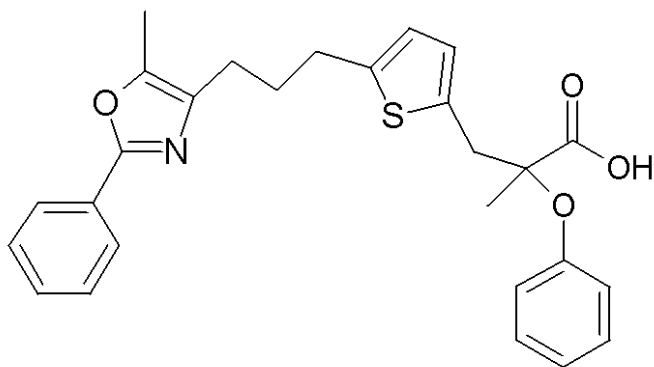
【0283】

実施例 9 1

30

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

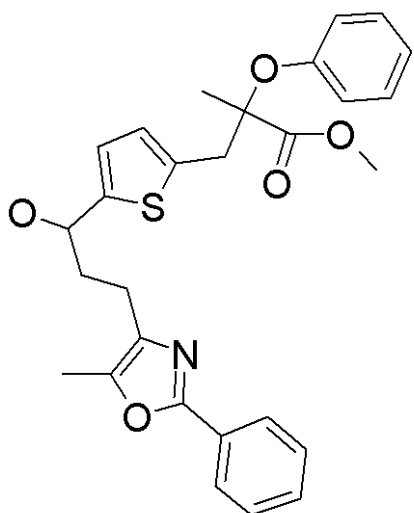
【化169】



40

3- {5- [1-ヒドロキシ-3- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -プロピル] -チオフエン-2-イル} -2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル

【化170】



10

2-メチル-3-〔5-〔3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-プロピオニル〕-チオフェン-2-イル〕-2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル (1.00 g、2.04 mmol) のサンプルを THF (40 mL) および MeOH (20 mL) に溶解し、0℃に冷却した。ホウ水素化ナトリウム (115 mg、3.06 mmol) を加え、0℃で45分間攪拌した。反応物を HPLC によってモニターした。反応完了時に、大量の溶媒を減圧下で除去し、水 (40 mL) を加えた。混合物を 6 N HCl (20 mL) で酸性化し、30分攪拌した。この水性混合物を CH₂Cl₂ で抽出した (2×50 mL)。有機フラクションを混合し、NaCl で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、粗製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20%から40% EtOAc のグラジエント) により、所望の生成物 650 mg (65%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.19 (m, 2 H), 6.96 (t, 1 H), 6.79 (m, 3 H), 6.68 (d, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.43 (d, 1 H), 3.29 (d, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H); MS (EI) 492.2 (M+H)⁺。

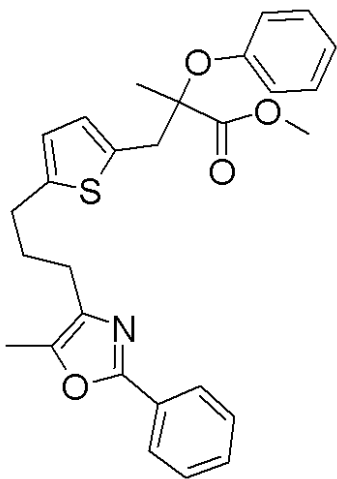
30

【0284】

工程 B

2-メチル-3-〔5-〔3-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-プロピル〕-チオフェン-2-イル〕-2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル

【化171】



40

-20℃の CH₂Cl₂ (4 mL) 中のトリエチルシラン (0.62 mL、3.89 mmol) の溶液に、ボロントリフルオライドジエチルエーテレート (0.49 mL、3.8

50

9 mmol) を加えた。次いで CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 3- {5- [1-ヒドロキシ-3- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -プロピル] -チオフェン-2-イル} -2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル (650 mg、1.30 mmol) の溶液を、温度を -15°C で維持しながら、この BF_3 溶液に 1 時間かけて滴加した。この反応物を 0°C で 2 時間攪拌した。反応物を 1 N NaOH (約 3.6 mL) でクエンチし、水 1.8 mL で希釈し、1 N HCl および 1 N NaOH を用いて pH を pH 4.0 に調節した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 でさらに抽出した (2×30 mL)。有機層をまとめ、次いで 0.1 N HCl (30 mL) および水 (2×30 mL) で洗浄した。キシレン (15 mL) および NaCl を加え、有機層を濃縮乾固し、黄色油状物を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2 H), 7.37 (m, 4 H), 7.20 (m, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.60 (dd, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.41 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 2.78 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H); MS (EI) 476.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

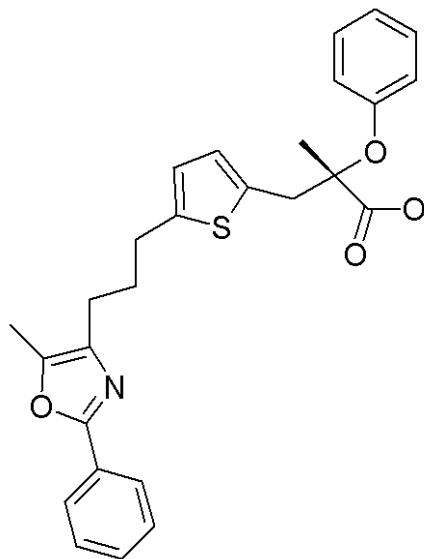
【0285】

工程 C

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

20

【化172】



30

2-メチル-3- {5- [3- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -プロピル] -チオフェン-2-イル} -2-フェノキシ-プロピオン酸メチルエステル (400 mg) を EtOH (10 mL) に溶解し、次いで 5 N NaOH (3 mL) を加えた。この混合物を 60°C で 1 時間攪拌しておいた。この混合物を室温に冷却した後、5 N HCl を滴加して pH = 2 に酸性化した。この酸性混合物を H_2O (10 mL) で希釈した後、 CH_2Cl_2 で抽出した (2×25 mL)。有機層をまとめ、 NaCl で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、所望の酸 354 mg (92%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 3.40 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 2.52 (t, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H), 1.44 (s, 3 H); MS (EI) 462.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

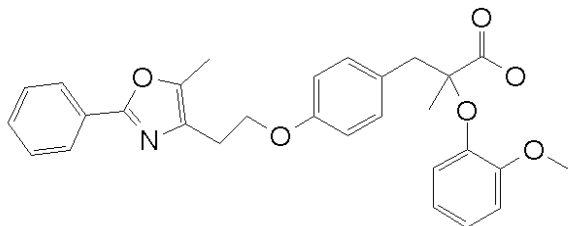
【0286】

50

実施例 9 2

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

【化 1 7 3】



10

代表的な標準的手法 (E) を用いて、3- (4-ヒドロキシフェニル) -2- (2-メトキシフェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.47 (dd, 3H, $J = 5.08 \text{ Hz}$, 1.96 Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$), 7.07 (td, 1H, $J = 6.65 \text{ Hz}$, 1.56 Hz), 6.89-6.80 (m, 4H), 6.63 (dd, 1H, $J = 7.82 \text{ Hz}$, 1.56 Hz), 4.21 (t, 2H, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 3.82 (s, 3H), 3.30 (d, 1H, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 3.10-3.04 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ として) 488.2073, 実測値 488.2086.

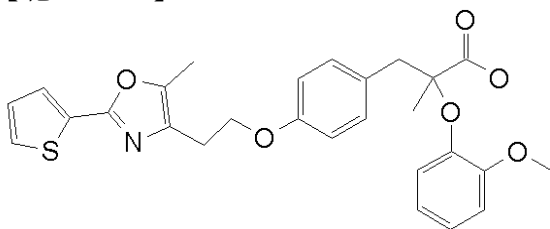
20

【0 2 8 7】

実施例 9 3

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

【化 1 7 4】



30

代表的な標準的手法 (E) を用いて、3- (4-ヒドロキシフェニル) -2- (2-メトキシフェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, 1H, $J = 3.52 \text{ Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J = 3.52 \text{ Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60 \text{ Hz}$), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, $J = 7.82 \text{ Hz}$), 6.84-6.79 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, $J = 6.65 \text{ Hz}$), 4.19 (t, 2H, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 3.82 (s, 3H), 3.30 (d, 1H, $J = 14.08 \text{ Hz}$), 3.08 (d, 1H, $J = 14.08 \text{ Hz}$), 3.00 (t, 2H, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 2.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ として) 494.1637, 実測値

40

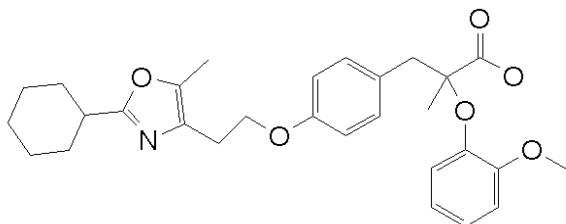
50

494.1640。

【0288】

実施例94

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2- (2-メトキシ-フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸
【化175】



10

代表的な標準的手法 (E) を用いて、3- (4-ヒドロキシ-フェニル) -2- (2-メトキシ-フェノキシ) -2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.18 (d, 2H, $J = 8.21$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 8.21$ Hz), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, $J = 7.82$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.29 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.09 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.85 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (d, 2H, $J = 12.51$ Hz), 1.77 (d, 2H, $J = 12.90$ Hz), 1.67 (d, 1H, $J = 11.73$ Hz), 1.50 (q, 2H, $J = 12.51$ Hz), 1.37-1.21 (m, 5H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ として) 494.2543, 実測値 494.2562。

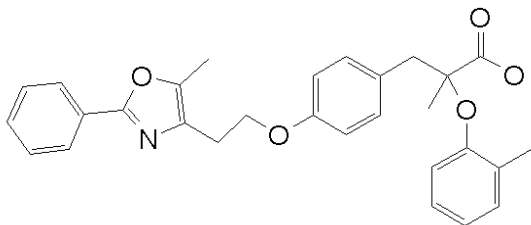
20

30

【0289】

実施例95

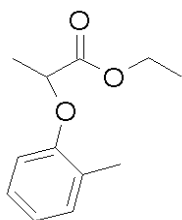
2-メチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-オートリルオキシ-プロピオン酸
【化176】



40

工程A

2-オートリルオキシ-プロピオン酸エチルエステル
【化177】



炭酸セシウム（53.86 g、165.3 mmol）を、窒素雰囲気下、室温で、無水のDMF（500 mL）中の2-クレゾール（10.0 g、92.5 mmol）の溶液に加えた。5分後、エチル 2-ブロモプロピオナート（16.7 mL、92.5 mmol、 $d = 1.394$ ）を迅速に滴加し、得られた混合物を、90℃で18時間攪拌しておいた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、次いで1 N HClで2回、水で2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物を得た（19.7 g、100%）。

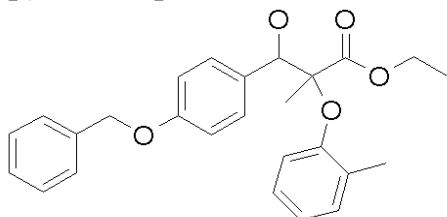
¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 7.16（d, 1H, $J = 7.43$ Hz）, 7.11（t, 1H, $J = 7.43$ Hz）, 6.89（t, 1H, $J = 7.48$ Hz）, 6.70（d, 1H, $J = 7.43$ Hz）, 4.75（q, 1H, $J = 6.65$ Hz）, 4.23（q, 2H, $J = 6.65$ Hz）, 2.30（s, 3H）, 1.64（dd, 3H, $J = 7.04$ Hz, 0.78 Hz）, 1.26（td, 3H, $J = 7.04$ Hz, 0.78 Hz）。 $R_f = 0.37$ （ヘキサン中 25% エーテル）。

【0290】

工程 B

3-（4-ベンジルオキシフェニル）-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-オートリルオキシプロピオン酸エチルエステル

【化178】



無水のTHF（60 mL）中のLDA（34.9 mL、52.4 mmol、シクロヘキサン中1.5 M）の溶液を、乾燥水／アセトン浴中-78℃に冷却し、無水のTHF（60 mL）中2-オートリルオキシプロピオン酸エチルエステルの溶液に加え、窒素雰囲気下-78℃に冷却した。5分後、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド（5.56 g、26.2 mmol）を一度に加えた。1分間攪拌し、反応混合物を酢酸（5 mL、87.4 mmol、 $d = 1.049$ ）および水性NH₄Clの飽和水溶液（50 mL）でクエンチした。二相混合物を室温にあたため、ジエチルエーテル（1 L）で希釈した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中13%酢酸エチル）によって精製し、標題化合物のジアステレオマーの混合物を得た（6.36 g、54%）。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 7.44-7.32（m, 6H）, 7.16-6.82（m, 5H）, 6.97-6.66（m, 2H）, 5.16（d, 1H, $J = 3.52$ Hz）, 5.07（s, 2H）, 4.26-4.15（m, 2H）, 2.28（s, 3H）, 1.43（s, 3H）, 1.22-1.17（m, 3H）。 $R_f = 0.25$ （ヘキサン中 25% 酢酸エチル）。

【0291】

工程 C

10

20

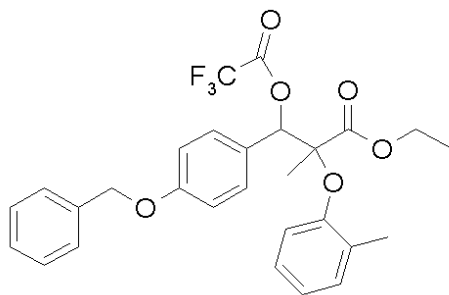
30

40

50

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-オトリル
 オキシプロピオン酸エチルエステル

【化179】



10

無水の CH_2Cl_2 (140 mL) 中の 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-オトリルオキシプロピオン酸エチルエステル (6.36 g、15.7 mmol) を 0°C に冷却し、ピリジン (13 mL、157.2 mmol、 $d = 0.987$) で処理した。トリフルオロ酢酸無水物 (6.7 mL、47.2 mmol、 $d = 1.487$) を滴加し、混合物を 2 時間攪拌し、徐々に室温にあたためた。この反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1 N HCl、次いで水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物 (7.4 g、91%) を得、これを精製することなく用いた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43–7.31 (m, 7H), 7.11 (d, 1H, $J = 7.43$ Hz), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.91 (t, 1H, $J = 7.43$), 6.69 (d, 1H, $J = 8.21$ Hz), 6.34 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.28–4.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.21 (td, 3H, $J = 7.04$ Hz, 0.78 Hz). $R_f = 0.55$ (ヘキサン中 25% 酢酸エチル)。

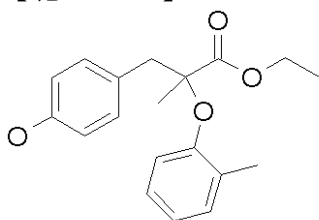
20

【0292】

工程 D

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-オトリルオキシプロピオン酸
 【化180】

30



3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メチル-2-オトリルオキシ-3-(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)-プロピオン酸エチルエステル (7.4 g、14.3 mmol) を酢酸エチル (300 mL) に溶解し、5%パラジウム-炭素 (7.4 g) で処理し、水素雰囲気下で 96 時間攪拌した。懸濁液をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、標題化合物 (4.8 g、100%) を不透明な黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, 1H, $J = 7.82$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.60$ Hz), 7.01 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.84 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 7.82$ Hz), 5.96 (s, 1H), 4.19–4.15 (m, 2H), 3.26 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 13.69$), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}$ 50

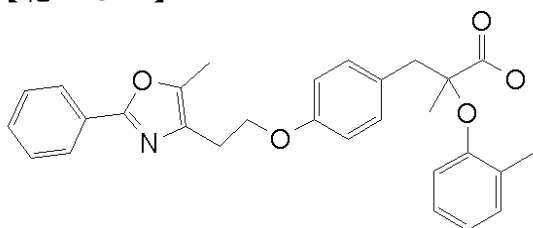
O₄ として) 3 3 2 . 1 8 6 2 , 実測値 3 3 2 . 1 8 6 0。

【0 2 9 3】

工程 E

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

【化 1 8 1】



10

炭酸カリウム (0.078 g、0.56 mmol) を、4 Å ふるい乾燥エタノール (2 mL) 中の 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)propanoic acid エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy)phenyl)-2-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)propanoic acid エチルエステルの溶液に加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80℃で18時間攪拌し、次いでエタノール (2 mL) で希釈した。5 N NaOH (0.5 mL) を加え、次いで反応混合物を2時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N HCl で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Varian ChemElut カートリッジに通して乾燥し、減圧下で濃縮して、LCMS によって精製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.40 (t, 3H, J = 3.13 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 6.65 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.80 (t, 4H, J = 6.65 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.25 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.19 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 (C₂₉H₃₀NO₅ として) 472.2124, 実測値 472.2129。

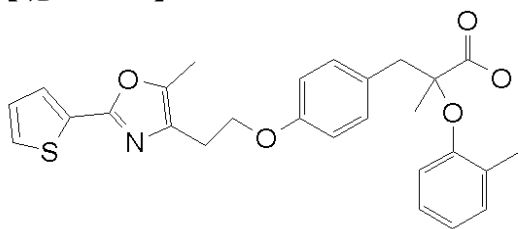
30

【0 2 9 4】

実施例 9 6

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]フェニル}-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)propanoic acid

【化 1 8 2】



40

代表的な標準的手法 (E) を用いて、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-oxo-1,3-dioxol-5-yl)propanoic acid エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-チオフェン-2-イル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルから標題化合物を製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (dd, 1H, J = 3.91 Hz, 1.17 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 3.91 Hz,

50

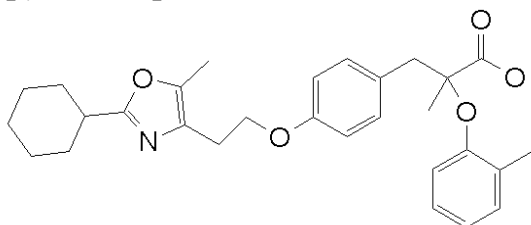
1. 17 Hz), 7.14–7.11 (m, 3H), 7.08–7.04 (m, 2H), 6.91 (t, 1H, $J = 7.43$ Hz), 6.82–6.77 (m, 3H), 4.15 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.94 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H, 1.48 (s, 3H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($C_{27}H_{28}NO_5S$ として) 478.1688, 実測値 478.1676.

【0295】

実施例 97

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェノキシ} -2-メチル-2-オトリルオキシ-プロピオン酸 10

【化183】



代表的な標準的手法 (E) を用いて、3- (4-ヒドロキシーフェニル) -2-メチル-2-オトリルオキシ-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステルから標題化合物を製造した。 20

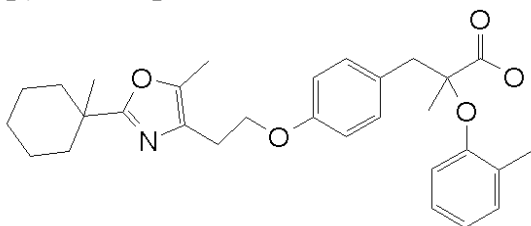
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14–7.11 (m, 3H), 7.06 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.91 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.24 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.90–2.87 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.81–1.78 (m, 2H), 1.71–1.68 (m, 1H), 1.58–1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38–1.21 (m, 5H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 ($C_{29}H_{36}NO_5$ として) 478.2593, 実測値 478.2611. 30

【0296】

実施例 98

2-メチル-3- (4- {2- [5-メチル-2- (1-メチル-シクロヘキシル) -オキサゾール-4-イル] -エトキシ} -フェニル) -2-オトリルオキシ-プロピオン酸 40

【化184】



代表的な標準的手法 (E) を用いて、3- (4-ヒドロキシーフェニル) -2-メチル-2-オトリルオキシ-プロピオン酸エチルエステルおよびトルエン-4-スルホン酸 2- [5-メチル-2- (1-メチル-シクロヘキシル) -オキサゾール-4-イル] - 50

エチルエステルから標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.14–7.11 (m, 3H), 7.08–7.04 (m, 1H), 6.91 (t, 1H, $J = 7.82 \text{ Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J = 8.60 \text{ Hz}$), 6.76 (d, 2H, $J = 8.60 \text{ Hz}$), 4.10 (t, 2H, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 3.24 (d, 1H, $J = 14.08 \text{ Hz}$), 3.18 (d, 1H, $J = 14.08 \text{ Hz}$), 2.93 (t, 2H, $J = 6.26 \text{ Hz}$), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13–2.06 (m, 2H), 1.54–1.48 (m, 8H), 1.40–1.34 (m, 3H), 1.27 (s, 3H). MS [E I +] 492 (M+H)⁺, [E I –] 490 (M–H)⁺.

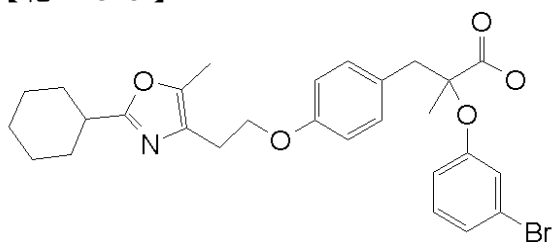
10

【0297】

実施例 99

2-(3-ブロモフェノキシ)-3-{4-[2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-メチルプロピオン酸

【化185】

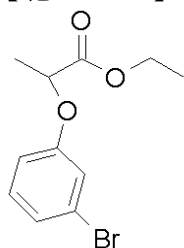


20

工程 A

2-(3-ブロモフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステル

【化186】



30

炭酸セシウム (57.8 g、177.4 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で、無水の DMF (500 mL) 中の 3-ブロモフェノール (10.23 g、59.1 mmol) の溶液に加えた。5分後、エチル 2-ブロモプロピオナート (7.7 mL、59.1 mmol、 $d = 1.394$) を迅速に滴加し、得られた混合物を 90℃ で 18 時間攪拌しておいた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1 N HCl で 2 回、および水で 3 回抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 25 mL エーテル) によって乾燥し、標題化合物 (14.8 g、97%) を明黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.13–7.07 (m, 3H), 7.02–7.13 (m, 1H), 6.79 (dt, 1H, $J = 7.63 \text{ Hz}$, $J = 2.35 \text{ Hz}$), 4.70 (q, 1H, $J = 6.75 \text{ Hz}$), 4.23 (q, 2H, $J = 3.52 \text{ Hz}$), 1.60 (d, 3H, $J = 7.04 \text{ Hz}$), 1.24 (t, 3H, $J = 7.04 \text{ Hz}$). $R_f = 0.36$ (ヘキサン中 25% エーテル)。

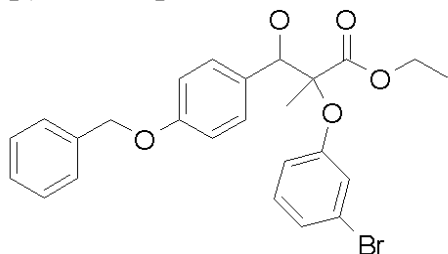
【0298】

工程 B

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル

50

【化 1 8 7】



無水の THF (90 mL) 中の LDA (39.7 mL、59.5 mmol、シクロヘキサン中 1.5 M) の溶液を、乾燥氷／アセトン浴中 -78°C に冷却し、無水の THF (90 mL) 中の 2-(3-ブロモフェノキシ)-プロピオン酸エチルエステルの溶液に加え、窒素雰囲気下で -78°C に冷却した。5 分後、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (6.3 g、29.8 mmol) を一度に加えた。1 分間攪拌した後、反応混合物を酢酸 (5.7 mL、99.2 mmol、 $d = 1.049$) および水性 NH_4Cl の飽和溶液 (80 mL) でクエンチした。二相の混合物を室温にあたため、ジエチルエーテル (1 L) で希釈した。有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 17% 酢酸エチル) によって精製し、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(3-ブロモフェノキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (10.0 g、62%) を得た。

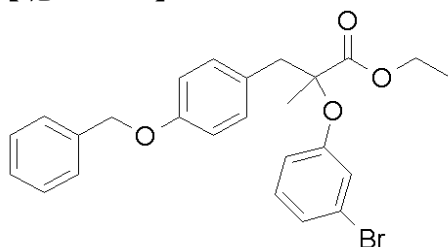
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.28 (m, 6H), 7.19–7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, 2H, $J = 6.75$ Hz, 1.76 Hz), 6.73 (dd, 1H, $J = 6.45$ Hz, 1.47 Hz), 5.21–5.02 (m, 3H), 4.24–4.14 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 3.39 (s, 1H), 1.23 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz). $R_f = 0.22$ (ヘキサン中 25% 酢酸エチル)。

【0 2 9 9】

工程 C

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

【化 1 8 8】



3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(3-ブロモフェノキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (10.0 g、20.7 mmol) を、無水の CH_2Cl_2 (370 mL) 中のトリエチルシラン (9.9 mL、62.0 mmol、 $d = 0.728$) およびボロントリフルオライドエーテレート (15.3 mL、124.0 mmol、 $d = 1.154$) の -20°C 溶液にゆっくり加えた。混合物を 6 時間攪拌し、徐々に 0°C にあたためた。反応混合物を水性炭酸ナトリウム飽和溶液でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 (3.7 g、38%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.33 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.15–7.05 (m, 3H), 6.94 (dt, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.78 (dt, 1H,

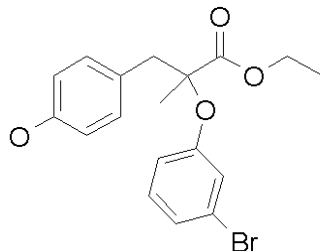
$J = 7.82 \text{ Hz}$, 2.35 Hz), 4.23 (q, 2H , $J = 7.04 \text{ Hz}$), 3.28 (d, 1H , $J = 13.69 \text{ Hz}$), 3.19 (d, 1H , $J = 13.69 \text{ Hz}$), 1.45 (s, 3H), 1.23 (t, 3H , $J = 7.04 \text{ Hz}$). $R_f = 0.46$ (ヘキサン中 25% 酢酸エチル)。

【0300】

工程 D

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

【化189】



10

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(3-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル (3.7 g , 7.8 mmol) をエタノール (140 mL) に溶解し、 5% パラジウム-炭素 (0.37 g) で処理し、水素雰囲気下で2時間攪拌した。懸濁液をセライトに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% 酢酸エチル) によって精製し、標題化合物および3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルの混合物を明黄色油状物 (2.8 g , 94%) として得た。

20

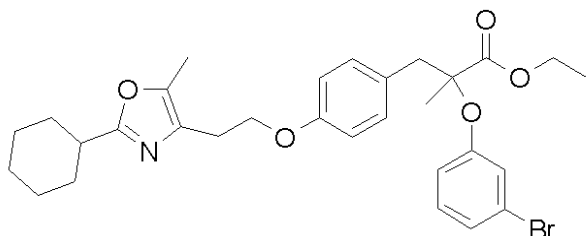
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ $7.24-6.94$ (m, 4H), $6.836.80$ (m, 1H), $6.75-6.71$ (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.19 (q, 2H , $J = 7.04 \text{ Hz}$), 3.24 (d, 1H , $J = 13.69 \text{ Hz}$), 3.06 (d, 1H , $J = 13.69 \text{ Hz}$), 1.40 (s, 3H), $1.26-1.17$ (m, 3H). $\text{MS} [\text{EI}]$ 377 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$. $R_f = 0.24$ (ヘキサン中 25% 酢酸エチル)。

【0301】

工程 E

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

【化190】



40

炭酸セシウム (2.98 g , 9.2 mmol) を、 DMF (60 mL) 中の2-(3-ブロモフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸エチルエステル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル、およびトルエン-4-スルホン酸 2-(2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステルの溶液に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、 65°C で18時間攪拌し、次いでジエチルエーテルで希釈した。有機層を 1 N HCl および水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 9% アセトン) で精製し、2-(3-ブロモ

50

フェノキシ) - 3 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルおよび 3 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシ - プロピオン酸エチルエステルの 0 分離されていない混合物を得た (3 . 3 g 、 80 %) 。

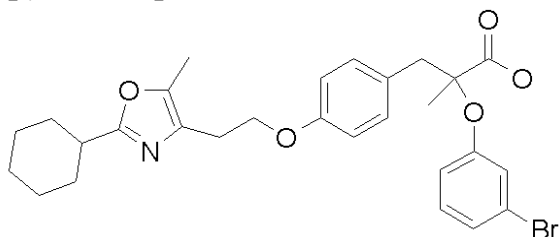
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : δ 7 . 24 - 6 . 92 (m , 5 H) , 6 . 81 - 6 . 69 (m , 3 H) , 4 . 20 - 4 . 10 (m , 5 H) , 3 . 22 (d , 1 H , $J = 13 . 69 \text{ Hz}$) , 3 . 10 (d , 1 H , $J = 13 . 69 \text{ Hz}$) , 2 . 84 (t , 2 H , $J = 6 . 65 \text{ Hz}$) , 2 . 66 (tt , 1 H , $J = 11 . 73 \text{ Hz}$, 3 . 52 Hz) , 2 . 21 (s , 3 H) , 2 . 01 (d , 2 H , $J = 13 . 30 \text{ Hz}$) , 1 . 79 - 1 . 75 (m , 2 H) , 1 . 66 (d , 1 H , $J = 11 . 73 \text{ Hz}$) , 1 . 55 - 1 . 17 (m , 6 H) . MS [EI +] 571 (M + H) $^+$.

【 0302 】

工程 F

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

【 化 191 】



20

5 N NaOH (0 . 5 mL) を、エタノール (4 mL) 中の 2 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 3 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルおよび 3 - { 4 - [2 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシ - プロピオン酸エチルエステルの溶液に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で 2 時間還流した後、室温に冷却した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N HCl で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Varian ChemElut カートリッジに通して乾燥し、減圧下で濃縮し、LCMS で精製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : δ 7 . 17 (m , 5 H) , 6 . 90 - 6 . 76 (m , 3 H) , 4 . 12 (t , 2 H , $J = 6 . 26 \text{ Hz}$) , 3 . 22 (d , 1 H , $J = 13 . 69 \text{ Hz}$) , 3 . 10 (d , 1 H , $J = 13 . 69 \text{ Hz}$) , 2 . 95 (t , 2 H , $J = 6 . 26 \text{ Hz}$) , 2 . 90 - 2 . 68 (m , 1 H) , 2 . 30 (s , 3 H) , 2 . 01 (d , 2 H , $J = 13 . 30 \text{ Hz}$) , 1 . 79 (d , 2 H , $J = 12 . 90 \text{ Hz}$) , 1 . 69 (d , 1 H , $J = 13 . 30 \text{ Hz}$) , 1 . 40 (s , 3 H) , 1 . 58 - 1 . 21 (m , 4 H) . MS [EI +] 543 (M + H) $^+$.

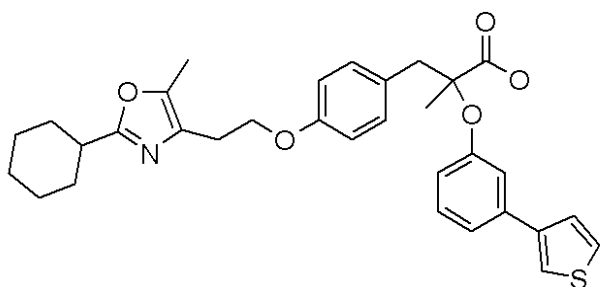
【 0303 】

実施例 100

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

【 化 192 】

40

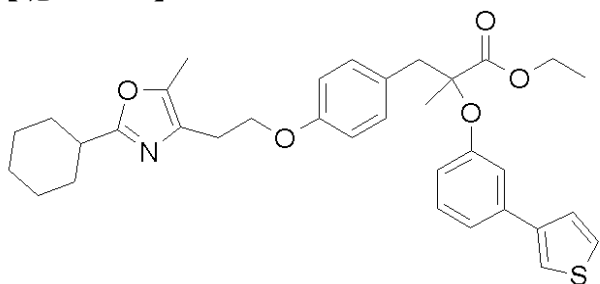


工程 A

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

10

【化 1 9 3】



20

酢酸パラジウム（8 mg、0.04 mmol）を、無水のTHF（3 mL）中の2-（3-ブロモフェノキシ）-3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸（0.204 g、0.36 mmol）、チオフエン-3-ボロン酸（91 mg、0.71 mmol）、トリフェニルホスフィン（19 mg、0.07 mmol）、およびフッ化カリウム（51 mg、1.07 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で18時間還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中9%アセトン）によって精製し、標題化合物および3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステルの混合物（70 mg、34%）を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38–7.19 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.07 (m, 1H), 6.80 (2H, J = 8.60 Hz), 6.73–6.70 (m, 1H), 4.19 (q, 2H, J = 7.04 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.27 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.11 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.70–2.63 (m, 1H,), 2.22 (s, 3H), 2.01 (d, 2H, J = 11.73 Hz), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.67 (h, 1H, J = 11.73 Hz), 1.59 (s, 3H), 1.56–1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.37–1.23 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J = 7.04 Hz). MS [EI+] 574 (M+H)⁺. R_f = 0.08 (ヘキサン中 9% 酢酸エチル)。

40

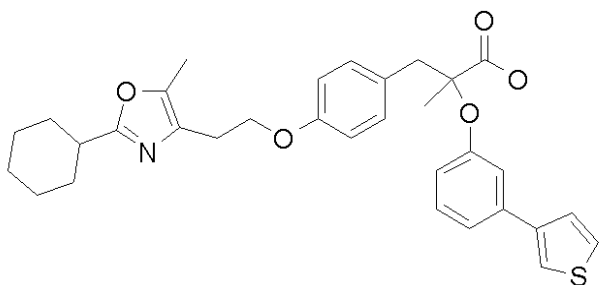
【 0 3 0 4 】

工程 B

3- { 4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル } -2-メチル-2- (3-チオフエン-3-イル-フェノキシ) -プロピオン酸

【化 1 9 4】

50



5 N NaOH (0.5 mL) を、エタノール (4 mL) 中の 3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-メチル-2- (3-チオフエン-3-イル-フェノキシ) -プロピオン酸エチルエステルおよび 3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステルの溶液に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で2時間還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N HCl で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Varian ChemElut カートリッジに通して乾燥し、減圧下で濃縮し、LCMS によって精製した。

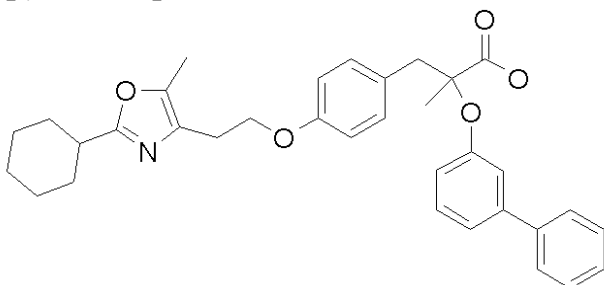
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.25 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, 2H, J = 12.51 Hz), 1.77 (d, 2H, J = 12.51), 1.67 (d, 2H, J = 12.51), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.37-1.19 (m, 2H). MS [ES+] m/z 正確な質量計算値 (C₃₂H₃₆NO₅S として) 546.2314, 実測値 546.2308。

【0305】

実施例 101

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

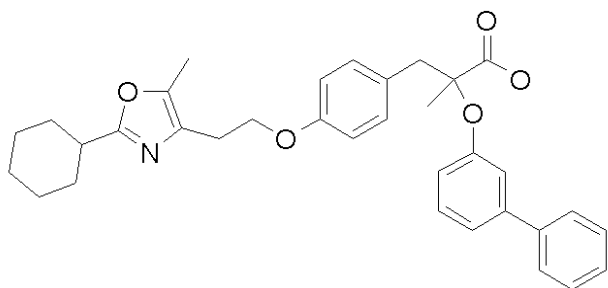
【化195】



工程 A

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

【化196】



酢酸パラジウム（8 mg、0.04 mmol）を、無水のTHF（3 mL）中の2-（3-ブromoフェノキシ）-3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸（0.204 g、0.36 mmol）、チオフエン-3-ボロン酸（91 mg、0.71 mmol）、トリフェニルホスフィン（19 mg、0.07 mmol）、およびフッ化カリウム（51 mg、1.07 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で18時間還流した。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中9%アセトン）によって精製し、標題化合物および3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステルの混合物を得た。

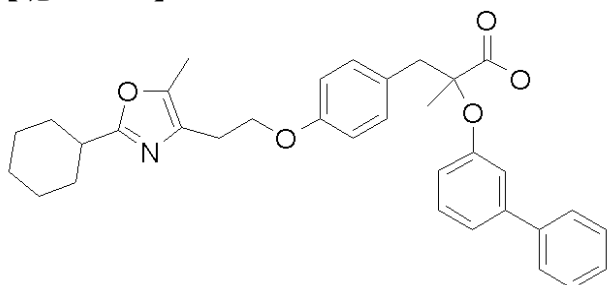
¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.53（d, 1H, J = 7.04 Hz）, 7.41（t, 1H, J = 7.82 Hz）, 7.35-7.13（m, 6H）, 7.08-6.95（m, 1H）, 6.81（s, 4H）, 4.22-4.13（m, 4H）, 3.26（d, 1H, J = 14.08 Hz）, 3.14（d, 1H, J = 14.08 Hz）, 2.87-2.66（m, 3H）, 2.23（s, 3H）, 2.02（d, 2H, J = 11.23 Hz）, 1.80（m, 10H）, 1.21（t, 3H, J = 7.04 Hz）。MS [EI+] 568 (M+H)⁺. R_f = 0.14（ヘキサン中25%アセトン）。

【0306】

工程B

2-（ビフェニル-3-イルオキシ）-3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸

【化197】



5N NaOH（0.5 mL）を、エタノール（4 mL）中の2-（ビフェニル-3-イルオキシ）-3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルおよび3-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル）-エトキシ〕-フェニル〕-2-メチル-2-フェノキシ-プロピオン酸エチルエステルの溶液に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下で2時間還流し、次いで室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、1N HClで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をVarian ChemElutカートリッジに通して乾燥し、減圧下で濃縮し、LCMSによって精製した。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.51（d, 2H, J = 7.04 Hz）, 7.41（t, 1H, J = 7.82 Hz）, 7.35-7.13（m, 6H）, 7.08-6.95（m, 1H）, 6.81（s, 4H）, 4.22-4.13（m, 4H）, 3.26（d, 1H, J = 14.08 Hz）, 3.14（d, 1H, J = 14.08 Hz）, 2.87-2.66（m, 3H）, 2.23（s, 3H）, 2.02（d, 2H, J = 11.23 Hz）, 1.80（m, 10H）, 1.21（t, 3H, J = 7.04 Hz）。

8.2 Hz), 7.41 (t, 2H, $J = 7.04$ Hz), 7.35–7.24 (m, 2H), 7.18 (d, 3H, $J = 8.21$ Hz), 7.12–7.11 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 8.60$ Hz), 7.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 5.47$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 3H, $J = 5.47$ Hz), 2.29 (s, 3H), 2.00 (d, 2H, $J = 12.51$ Hz), 1.79 (d, 2H, $J = 13.30$ Hz), 1.70–1.21 (m, 8H). MS [EI+] 540 (M+H)⁺.

【0307】

10

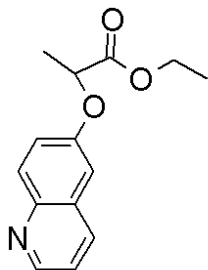
実施例104

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸

工程A

2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル

【化198】



20

DMF 500 mL 中の 2-ブロモ-プロピオン酸エチルエステル (14.6 mL、0.112 mol)、キノリン-6-オール (16.3 g、0.112 mol) および CS₂CO₃ (44 g、0.135 mol) の混合物を 90℃ で一晩加熱した。混合物をろ過し、Et₂O (500 mL) で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄した。水層をまとめ、次いで EtOAc で抽出した。有機層をまとめ、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製の材料をクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン = 1:1 中 R_f = 0.3) によって精製し、標題化合物 22 g を明黄色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, 1H, $J = 4.0, 0.8$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 4.89 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.27–4.20 (m, 2H), 1.69 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

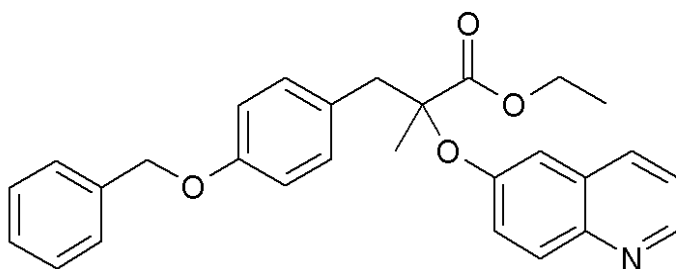
40

【0308】

工程B

3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル

【化199】



-78℃の乾燥THF 65 mL中のLDA溶液(42 mL、THF中1.5 M溶液)に、乾燥THF 65 mL中の2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル(8.61 g、0.035 mol)の溶液をカニューレで入れた。得られた溶液を-78℃で3分間静置した。固形の4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド(6.71 g、0.032 mol)を加え、得られた混合物を-78℃5分静置し、すべての固形物を溶液中に溶解した。次いで反応を、-78℃のTHF 60 mL中のAcOH(6.03 mL、0.105 mol)でクエンチした。次いで混合物をEt₂Oで希釈し、飽和NH₄Cl、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製の物質をクロマトグラフィーによって精製し、3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステルを86%収率で得た。ジクロロエタン80 mL中の得られた3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピ

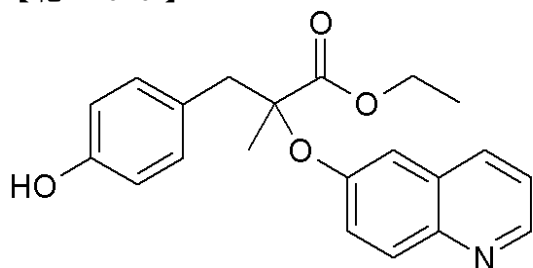
オン酸エチルエステル2.75 g(6.01 mmol)、トリフルオロ酢酸(2.8 mL、36.1 mmol)、トリエチルシラン(5.8 mL、36.1 mmol)の溶液を50時間加熱還流した。この混合物を室温に冷却し、Et₂Oで希釈し、飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中5% MeOH)によって精製し、標題化合物86%を明黄色油状物として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δδ 8.78 (dd, 1H, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.45-7.32 (m, 7H), 7.19 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.06 (s, 2H), 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.38, 3.18 (ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 1.53 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS (ES+) m/z 質量計算値(C₂₈H₂₈NO₄として)(m + 1) 442, 実測値 442。

【0309】

工程C

3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル

【化200】



5% Pd/Cを伴うEtOH 100 mL中の3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル(2.65

g、6.0 mmol) の溶液を、1 気圧 H₂ 下で 6 時間静置した。触媒をろ別し、オレンジ色溶媒を減圧下で除去した。次いで残留物をトルエン 200 mL に溶解した。10% Pd/C 530 mg を加えた。混合物を空気下で一晩加熱還流した。反応物を室温に冷却し、触媒をろ別した。有機溶媒を減圧下で除去し、粗製の物質は精製することなく次の工程でクリーンになった。

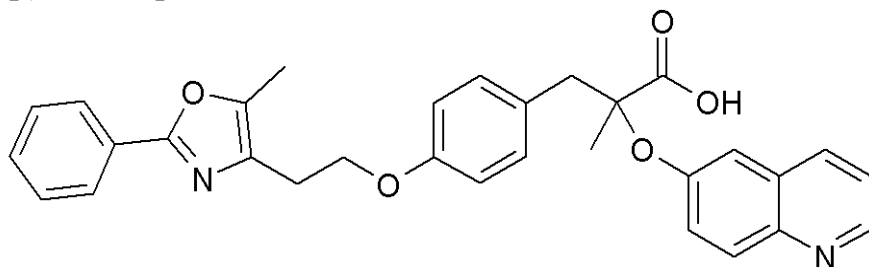
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.4 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.35, 3.13 (ABq, 2H, J = 13.6 Hz), 1.52 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz). MS (ES+) m/z 質量計算値 (C₂₁H₂₂NO₄ として) (m + 1) 352, 実測値 352。

【0310】

工程 D

2-メチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-フェニル}-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸

【化201】



EtOH 2 mL 中のトルエン-4-スルホン酸 2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチルエステル (94 mg、0.26 mmol)、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-(キノリン-6-イルオキシ)-プロピオン酸エチルエステル (77.3 mg、0.22 mmol) および K₂CO₃ (61 mg、0.44 mmol) の溶液を 80 °C で一晩加熱した。次いで 5 N NaOH (0.26 mL、1.3 mmol) を加え、反応混合物を同温度で 2 時間静置した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで残留物を CH₂Cl₂ および 1 N HCl に溶解した。水層を CH₂Cl₂ で洗浄した (2×)。有機層を混合し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を MS/LC によって精製し、標題化合物を白色固形物 (55.6 mg、50%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.29, 3.11 (ABq, 2H, J = 13.4 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 (C₃₁H₂₉N₂O₅ として) (m + 1) 509.2076, 実測値 509.2095。

【0311】

実施例 105

10

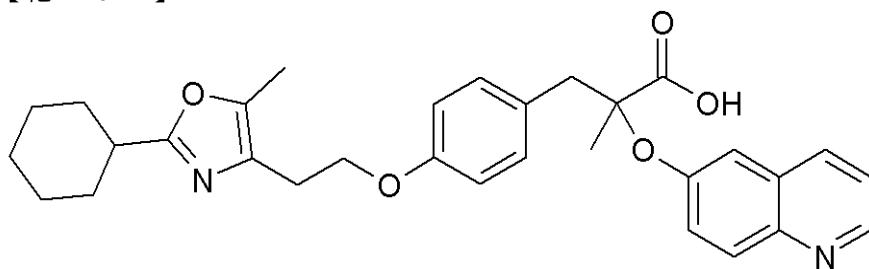
20

30

40

50

3- {4- [2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エトキシ] -フェニル} -2-メチル-2- (キノリン-6-イルオキシ) -プロピオン酸
【化202】



10

EtOH 2 mL 中のトルエン-4-スルホン酸 2- (2-シクロヘキシル-5-メチル-オキサゾール-4-イル) -エチルエステル (96 mg、0.26 mmol)、3- (4-ヒドロキシフェニル) -2-メチル-2- (キノリン-6-イルオキシ) -プロピオン酸エチルエステル (77.3 mg、0.22 mmol) および K_2CO_3 (61 mg、0.44 mmol) の溶液を 80 °C に一晩加熱した。次いで 5 N NaOH (0.26 mL、1.3 mmol) を加え、反応混合物を同温度で 2 時間静置した。混合物を室温に冷却し、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで残留物を CH_2Cl_2 および 1 N HCl に溶解した。水層を CH_2Cl_2 で洗浄した (2×)。有機層を混合し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を MS/LC によって精製し、標
題化合物を白色固形物 (54.5 mg、48%) として得た。

20

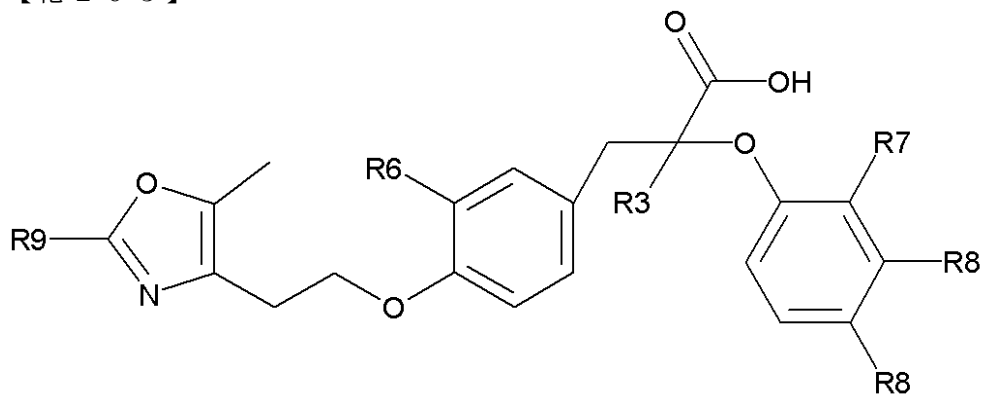
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.6$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.2, 4.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.8$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.15, 6.82 (ABq, 4H, $J = 8.6$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.29, 3.11 (ABq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.76 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.68–2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.71–1.65 (m, 2H), 1.62–1.57 (m, 1H), 1.46–1.14 (m, 5H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES+) m/z 正確な質量計算値 ($C_{31}H_{35}N_2O_5$ として) ($m+1$) 515.2546, 実測値 515.2567。

30

【0312】

以下に示す構造式を有する本発明のさらなる化合物を、前記実施例に記載の方法と同様の方法により合成した。

【化203】



40

【0313】

これらのさらなる化合物は以下の表中にさらに例示される。

50

表 I

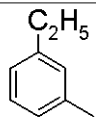
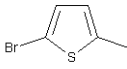
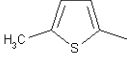
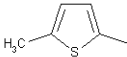
実施例	R 9	R 6	R 3	R 7	メタ R 8	パラ R 8
92	フェニル	H	CH ₃	H	H	OCH ₃
93	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	t-ブチル	H
94	フェン-ブチル	H	CH ₃	H	H	H
95	フェニル	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
96	モルホリノ	H	CH ₃	H	H	H
97	フェネチル	H	CH ₃	H	H	H
98	フェネチル	H	CH ₃	H	H	t-ブチル
99	フェネチル	H	CH ₃	H	H	F
100	フェネチル	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
101	フェネチル	H	CH ₃	H	CH ₃	H
102	フェネチル	H	CH ₃	H	CF ₃	H
103	フェネチル	H	CH ₃	H	H	CF ₃
104	フェネチル	H	CH ₃	H	F	H
105	フェネチル	H	CH ₃	H	H	Cl
106	フェネチル	H	C ₂ H ₅	H	H	H
107	フェネチル	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
108	ベンジル	H	CH ₃	H	H	F
109	ベンジル	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
110	ベンジル	H	CH ₃	H	CH ₃	H
111	ベンジル	H	CH ₃	H	CF ₃	H
112	ベンジル	H	CH ₃	H	H	CF ₃
113	ベンジル	H	CH ₃	H	F	H
114	ベンジル	H	CH ₃	H	H	Cl
115	ベンジル	H	C ₂ H ₅	H	H	H

10

20

30

40

116	ベンジル	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
117		H	CH ₃	H	H	H
118		H	CH ₃	H	H	H
119	1-メチル- シクロヘキシル	H	CH ₃	H	H	CF ₃
120	3-チエニル	H	CH ₃	H	H	H
121	フェニル	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
122	2-チエニル	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
123	シクロヘキシル	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
124		H	CH ₃	H	H	H
125	フェニル	H	CH ₃	CH ₃	H	H
126	2-チエニル	H	CH ₃	CH ₃	H	H
127	シクロヘキシル	H	CH ₃	CH ₃	H	H
128	1-メチル- シクロヘキシル	H	CH ₃	CH ₃	H	H
129	t-ブチル	H	CH ₃	H	H	H
130		H	CH ₃	H	H	CF ₃
131	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	H	t-ブチル
132	ホルホリノ	H	CH ₃	H	H	t-ブチル
133	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	3-チエニル	H
134	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	フェニル	H
135	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	Br	H
136	シクロヘキシル	H	CH ₃	H	H	t-ブチル
137	フェニル	H	CH ₃	H	Cl	H

10

20

30

40

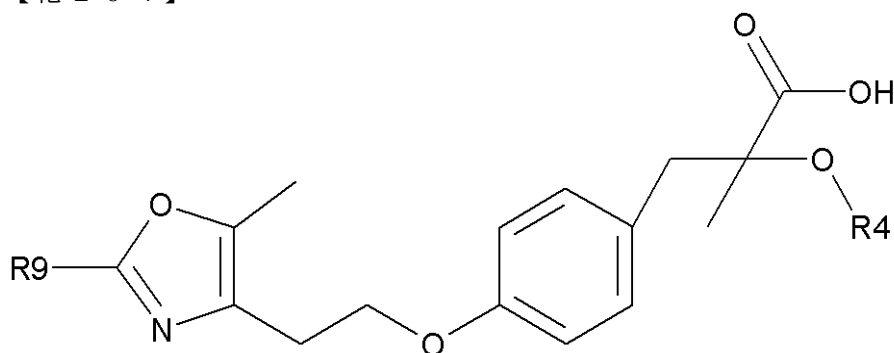
138	2-チエニル	H	CH ₃	H	Cl	H
139	1-メチル- シクロヘキシル	H	CH ₃	H	Cl	H
140	1-メチル- シクロヘキシル	H	CH ₃	F	H	H

10

【 0 3 1 4 】

以下に示す構造式を有する本発明の他の化合物はまた、前記実施例に記載の方法と同様の方法により合成された。

【化 2 0 4】



20

【 0 3 1 5 】

これらのさらなる化合物は以下の表中にさらに例示される。

表 I I

実施例	R 9	R 4
141	フェニル	キノリル
142	2-チエニル	キノリル
143	シクロヘキシル	キノリル
144	フェニル	1,2,3,4-テトラヒト ^ロ ナフチル
145	シクロヘキシル	1,2,3,4-テトラヒト ^ロ ナフチル
146	1-メチル-シクロヘキシル	1,2,3,4-テトラヒト ^ロ ナフチル
147	フェニル	ヒ ^ロ リジ ^ル

30

40

【 0 3 1 6 】

結合および同時トランスフェクション実験

以下に詳述する手法により、PPAR α およびPPAR γ レセプターの調製における化合物のインビトロ効力を測定した。DNA依存結合(ABCD結合)はPPARレセプターとともにSPA技術を用いて行った。トリチウムラベルされたPPAR α およびPPAR γ アゴニストを、本発明化合物に関する置換曲線およびIC₅₀値作成のための放射性リガンドとして用いた。同時トランスフェクションアッセイはCV-1細胞にて行った。レポータープラスミドは、ルシフェラーゼレポーターcDNAの上流に、アシルCoAオキ

50

シダーゼ (A O X) P P R E および T K プロモーターを含有していた。適当な P P A R s および R X R α は、C M V プロモーターを含有するプラスミドを用いて構成的に発現された。P P A R α および P P A R β に関して、C V - 1 細胞の内因性 P P A R γ による干渉が問題であった。この干渉を排除するために、トランスフェクトされた P P A R の D N A 結合ドメインが G A L 4 のドメインで置換され、G A L 4 応答因子が A O X P P R E の代わりに用いられる G A L 4 キメラ系を用いた。同時トランスフェクション効率は P P A R α アゴニストおよび P P A R γ アゴニスト参照分子と比較して測定した。効力は、濃度応答曲線に対するコンピュータフィッティングにより、場合により単一の高濃度アゴニスト (10 μ M) にて測定した。P P A R s 以外のレセプターとの、結合または同時トランスフェクション実験では、その特定レセプターに関して、適当なリガンド、レセプター、レポーター構築物、などを用いて行った。

10

【0317】

これらの実験を行い、本発明化合物の、種々の各転写因子、特に h u P P A R α (" h u " は " h u m a n " を意味する) および h u P P A R γ への結合能および／またはその活性化能を評価した。これらの実験は、本発明化合物の効力および選択性に関するインビトロデータを提供する。さらに本発明化合物に関する結合および同時トランスフェクションデータを、h u P P A R α または h u P P A R γ のいずれかにて作用する市場の化合物に関する対応するデータと比較した。

【0318】

本発明の代表的化合物に関する結合および同時トランスフェクションデータを参照化合物に関する対応するデータと比較する (表 I I I) 。

20

【0319】

表 I I I

本発明化合物の、参照化合物との、結合 I C₅₀ 値および同時トランスフェクション効率データの比較

実施例	h u P P A R α		h u P P A R γ	
	IC ₅₀ (nM)	CTF 効率 (%)	IC ₅₀ (nM)	CTF 効率 (%)
1	40	70	10	79
2	1250	59	476	400
3	22	70	7	74
4	39	80	9	63
5	542	65	170	75
6	23	72	7	70
7	27	82	58	72
8	63	54	24	75
9	41	61	11	73
17	68	129	67	105
18	72	102	60	112
19	85	64	80	23
22	70	51	85	12
23	63	40	81	17
25	73	95	70	106
27	75	46	76	15
29	116	65	48	82
31	53	63	19	73
34	91	112	77	76
35	66	78	79	21
36	72	70	88	21
40	50	77	10	110
41	66	49	109	11

10

20

30

40

44	157	54	159	73
49	175	63	655	58
51	64	152	80	48
52	62	108	76	61
58	60	149	66	41
61	64	52	84	12
62	58	101	79	35
64	67	50	112	11
65	71	46	82	24
67	61	34	65	11
71	78	142	81	50
76	76	63	83	24
78	75	52	89	17
80	76	84	80	30
86	55	24	72	7
88	58	61	16	78
91	215	47	51	62
トログリタゾン	94,500	0	1180	80
フェノフィブラート	68,000	16	125,000	0

10

20

30

【0320】

HuapoA I トランスジェニックマウスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールレベルの評価

ヒト apoA I に関してトランスジェニックである 5～6 週齢の雄性マウス [C57Bl/6-tgn (apo a1) 1 rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] をケージ当たり 5 匹飼育し、すべての時間にえさ (Purina 5001) および水を入手可能にした。2 週間の順化期間後、耳のノッチにより動物を個別に同定し、体重を測定し、体重に基づいて群に分けた。次の朝に開始し、経口胃管栄養法により 7 日間、20 ゲージ、11/2 湾曲使い捨てフィーディングニードル (Popper & Sons) を用い、マウスに毎日投与した。処置は試験化合物 (30 mg/kg)、ポジティブコントロール (フェノフィブラート (fenofibrate)、100 mg) またはビヒクル [1% カルボキシメチルセルロース (w/v) / 0.25% Tween 80 (w/v); 0.2 mL/マウス] であった。7 日の終了前に、マウスの体重を測定し、投与した。投与の 3 時間後、イソフルラン (2～4%; Abbott Laboratories, Chicago, IL) の吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺により血液を得た。全血を血清分離管 (Vacutainer SST) に移し、氷上で冷却し、凝血させた。4℃で遠心分離して血清を得、インライン検出系と組

40

50

み合わせた高速タンパク質液体クロマトグラフィー（FPLC）によってトリグリセリド、トータルコレステロール、化合物量、および血清リポタンパク質プロファイルに関する分析を行うまで凍結した。頸部脱臼により犠牲にした後、肝臓、心臓および精巣上体脂肪床を切除し、重量測定した。

【0321】

ビヒクルを投与した動物は、60～80 mg/dl の平均グリセリド値を有し、これはポジティブコントロールフェノフィブラートにより減少した（33～58 mg/dl（37%平均減少））。ビヒクルを投与した動物は平均トータル血清コレステロール値140～180 mg/dl を有し、これはフェノフィブラートにより増大した（190～280 mg/dl（41%平均増大））。本発明化合物を服用した動物に関するトリグリセリド血清レベルは表IVにmg/dl 単位で報告されている。FPLC分析に付された場合、ビヒクル処置hu apoA Iトランスジェニックマウスからプールされた血清は高密度リポタンパク質コレステロール（HDLc）ピーク領域を有し、これは47 v-sec～62 v-sec の範囲であった。フェノフィブラートはHDLc量を増大させた（68～96 v-sec（48%平均増大パーセント））。試験化合物は、曲線下領域の増大パーセントに関して、表Vに記載のように報告される。

10

【0322】

表IV：本発明化合物を服用したマウスにおけるトリグリセリド血清レベル

実施例	トリグリセリド血清レベルの減少 (%)
<u>1</u>	<u>41.3</u>
2	-12.9
4	58.3
5	19.7
6	38.5
7	42.1
9	19.8
17	78.7
18	69.0
19	40.0
22	19.5
23	52.5
25	35.5
27	36.8
34	57.1
35	32.3
36	23.0
40	77.6
41	57.8
51	72.8
52	75.9
58	26.5
61	17.6

10

20

30

40

62	2.5
64	43.0
65	54.0
67	67.8
76	27.1
78	64.8
80	36.6
86	30.1

【0323】

表 V：本発明化合物を服用したマウスにおける、ビヒクルを服用したマウスに対する、HDL c 血清レベルの増大パーセント

実施例	% HD L c 増大
1	83
2	25
3	67
4	24
5	30
6	85
7	39
8	34
9	123
17	119
18	141
19	89
22	29
23	54
25	8
27	49
29	78
31	114
34	95
35	77
36	30
40	131
41	96

10

20

30

40

44	151
49	17
51	122
52	185
58	74
61	72
62	72
64	66
65	75
67	76
71	34
76	26
78	95
80	123
86	36
88	86
91	46

10

20

30

40

50

【0324】

db/dbマウスにおけるグルコースレベルの評価

5週齢の雄性糖尿病マウス [C57BlKs/j-m +/+ Lep^r(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] をケージ (10" X 20" X 8"、ポプラ片を敷き詰めたもの) 当たり6匹飼育し、すべての時間にえさ (Purina 5015) および水を入手可能にした。2週間の順化期間後、耳のノッチにより動物を個別に同定し、体重を測定し、初期グルコースレベルを測定するために尾部静脈から出血させた。各マウスをタオルに包み、メスで尾部の先端を切り、ベンチの端に平衡化したヘパリン処理キャピラリー管 (Fisher) に、尾部から血液を採取することによって、絶食していない動物から血液を集めた (100 µL)。サンプルを、グルセパレーターを備えたヘパリン処理マイクロテイナー (VWR) に注ぎ、氷上に維持した。4℃で遠心分離して血漿を得、直ちにグルコースを測定した。残りの血漿は、実験の完了時に、すべてのサンプル中のグルコースおよびトリグリセリドがアッセイされるまで凍結した。動物を初期グルコースレベルおよび体重に基づいて群分けした。次の朝に開始し、経口胃管栄養法により7日間、20ゲージ、1 1/2湾曲使い捨てフィーディングニードルを用い、マウスに毎日投与した。処置は試験化合物 (30 mg/kg)、ポジティブコントロール物質 (30 mg/kg) またはビヒクル [1% カルボキシメチルセルロース (w/v) / 0.25% Tween 80 (w/v) ; 0.3 mL/マウス] であった。7日目に、マウスの体重を測定し、投与の3時間後に出血させた (尾部静脈)。7日目の投与の24時間後 (すなわち8日目) に、動物を再び出血させた (尾部静脈)。0日目、

7日目、および8日目に意識のある動物から得たサンプルをグルコースに関してアッセイした。出血の24時間後、動物の体重を測定し、最後の投与を行った。8日目の投与3時間後に、イソフルランの吸入によって動物を麻酔し、心臓穿刺により血液を得た(0.5~0.7mL)。全血を血清分離管に移し、氷上で冷却し、凝血させた。4℃で遠心分離して血清を得、化合物レベルに関する分析を行うまで凍結した。頸部脱臼により犠牲にした後、肝臓、心臓および精巣上体脂肪床を切除し、重量測定した。

【0325】

ビヒクルを投与した動物は、平均トリグリセリド値170~230mg/dlを有し、これはポジティブPPAR γ コントロールによって減少した(70~120mg/dl(50%平均減少))。雄性db/dbマウスは高血糖症であり(処置7日目の平均グルコース680~730mg/dl)、細身の動物は190~230mg/dlの範囲の平均グルコースレベルを有した。ポジティブコントロール物質での処置は有意にグルコースを減少させた(350~550mg/dl(正常化への56%平均減少))。試験化合物は、グルコース正常化に関して、表VIに報告されている(すなわち、100%正常化とは、細身の値から逸脱しない処置db/dbマウスにおけるグルコースレベルであろう)。

10

【0326】

市販の試薬(Sigma #315-500)を用い、グルコースを比色定量により測定した。製造元にしたいがい、手法を公開されている仕事(McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. Clin Chem, 20:470-5 (1974) および Keston, A. S. 20
specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956).)から修飾する;これは、Trinder によって最初に報告された色反応(Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, 6:24 (1969))とカップリングされた、各モルの分析物に関する1モルの過酸化水素の放出に応じるものである。生産された色素の吸光度はサンプル中の分析物と線形関連する。実験室にて96ウェル形式で使用するためにアッセイをさらに修飾した。標準物(グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、Sigma #339-11, Sigma #16-11, および Sigma #CC0534)、定性的コントロール血漿(Sigma #A2034)、およびサンプル(2または5 μ L/ウェル)を、200 μ L試薬を用いて2回測定した。さらなる一定量のサンプルを、第三のウェルにピペットし、水200 μ Lで希釈し、各試料に関するブランクを提供した。プレート、プレートシェーカー(DP C Micormix 5)にて室温でインキュベート(グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、18、15、および10分間)し、プレートリーダー(Wallac Victor 1420)にて500nm(グルコースおよびトータルコレステロール)または540nm(トリグリセリド)で吸光度を読みとった。40
サンプル吸光度を標準曲線と比較した(グルコース、トリグリセリドおよびトータルコレステロールに関して、それぞれ、100~800、10~500、および100~400mg/dl)。定性的コントロールサンプルに関する値は常に予測される範囲内であり、サンプルに関する変化率は10%より少なかった。実験のすべてのサンプルは、アッセイ間変化を最少にするために、同時にアッセイした。

30

40

【0327】

血清リポタンパク質を分離し、コレステロールをインライン検出系にて定量した。サンプルを Superose (登録商標) 6HR 10/30 サイズ排出カラム(Amersham Pharmacia Biotech)にアプライし、リン酸バッファー塩類溶液-EDTAで0.5mL/分で溶出させた。コレステロール試薬(Roche Diagnostics Chol/HP 704036)を、T-コネクションを介して、カラム 50

流出液と0.16 mL/分で混合し、混合物を、37℃水浴に浸された15 m×0.5 m i d 結合チュービング反応器に通した。コレステロール不存在下で生成した着色生成物をフローストリーム中505 nmでモニターし、収集および分析用に、モニターからのアナログボルト数をデジタル信号に変換した。コレステロール濃度の変化に対応するボルト数の変化を時間に対してプロットし、VLDL、LDLおよびHDLの溶出に対応する曲線下領域をPerkin Elmer Turbochrome ソフトウェアを用いて計算した。

【0328】

表6

db/dbマウスにおけるグルコース正常化値パーセント

実施例	グルコース正常化
1	95
2	9
3	85
4	74
5	80
6	86
7	86
8	97
9	95
17	112
18	110
19	95
22	85
23	97
25	73
27	86
29	86
34	80
35	84
36	92
40	103
41	101
44	83

10

20

30

40

51	88
52	98
58	81
61	79
62	79
64	97
65	99
67	96
71	97
76	97
78	86
80	83
86	92
88	92
91	71

10

20

【 0 3 2 9 】

同等物

本発明は、その好ましい態様に関して具体的に示され、記載されているが、請求の範囲に
含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、これに、形式および詳細の種々の変化を施
することができることが当業者には理解されよう。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16331 A1(51) International Patent Classification: C07D 263/32,
413/12, 413/14, 413/06, 413/04, A61K 31/421, 31/422,
31/4439, 31/4709, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/US01/22616

(22) International Filing Date: 23 August 2001 (23.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/227,234 23 August 2000 (23.08.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BROOKS, Dawn, Ailsa** [US/US]; 6916 Elise Court, Indianapolis, IN 46220 (US). **GODFREY, Alexander, Glenn** [US/US]; 176 Innisbrooke Trail, Greenwood, IN 46142 (US). **JONES, Sarah, Beth** [US/US]; 1106 D Bexley Drive, Greenwood, IN 46143 (US). **MCCARTHY, James, Ray** [US/US]; 4037 Oakleaf Drive, Zionsville, IN 46077 (US). **RITO, Christopher, John** [US/US]; 6520 New Harmony Road, Martinsville, IN 46151 (US). **WINNEROSKI, Leonard, Larry, Junior** [US/US]; 557 Covered Bridge Road, Greenwood, IN 46142 (US). **XU, Yaoping** [CN/US]; 13832 Barnett Place, Fishers, IN 46038 (US).(74) Agents: **SAYLES, Michael, J.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, ST, SV, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

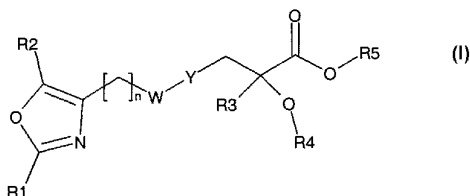
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW).

[Continued on next page]

(54) Title: OXAZOLYL-ARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR AGONISTS

(57) Abstract: Compounds represented by the following structural formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein: n is 2, 3, or 4 and W is CH₂, CH(OH), C(O) or O; R1 is an unsubstituted or substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl-alkyl, heteroaryl-alkyl, cycloalkyl-alkyl, or t-butyl; R2 is H, alkyl, haloalkyl or phenyl; Y is an unsubstituted or substituted thiophen-2,5-diyl or phenylene; R3 is alkyl or haloalkyl; R4 is a substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, quinolyl, pyridyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl group; and R5 is H, alkyl, or aminoalkyl; are useful for modulating a peroxisome proliferator activated receptor, particularly in the treatment of diabetes mellitus.

WO 02/16331 A1



SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

-1-

PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR AGONISTS

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are members of the nuclear hormone receptor super family, which are ligand-activated transcription factors regulating gene expression. Various subtypes of PPARs have been discovered. These include PPAR α , PPAR β or NUC1, PPAR γ and PPAR δ .

15 The PPAR α receptor subtypes are reported to be activated by medium and long-chain fatty acids. They are involved in stimulating beta-oxidation of fatty acids and with the activity of fibrates which reportedly produce a substantial reduction in plasma triglycerides and moderate reduction in low density lipoprotein (LDL) cholesterol. The
20 PPAR γ receptor subtypes are reportedly involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 2 -

Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose to glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type I diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type II Diabetes" or "non-insulin dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes which is due to a profound resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. When these cells become desensitized to insulin, the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and hyperinsulemia results. Hyperinsulemia is associated with hypertension and elevated body weight. Since insulin is involved in promoting the cellular uptake of glucose, amino acids and triglycerides from the blood by insulin sensitive cells, insulin insensitivity can result in elevated levels of triglycerides and LDL which are risk factors in cardiovascular diseases. The constellation of symptoms which includes hyperinsulemia combined with hypertension, elevated body weight, elevated triglycerides and elevated LDL is known as Syndrome X.

Current treatment for diabetes mellitus generally first involves treatment with diet and exercise. However, compliance can be poor and as the disease progresses treatment with hypoglycemics, typically sulfonylureas, is often necessary. Sulfonylureas stimulate the β cells of the

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 3 -

liver to secrete more insulin. However, the response of the β cells eventually fails and treatment with insulin injection is necessary. In addition, both sulfonylurea treatment and insulin injection have the life threatening side effect of hypoglycemic coma. Therefore, patients using these treatments must carefully control dosage.

Thiazolidinediones are a class of compounds which have been shown to increase the sensitivity of insulin sensitive cells. Increasing insulin sensitivity rather than the amount of insulin in the blood reduces the likelihood of hypoglycemic coma. Thiazolidinediones have been shown to increase insulin sensitivity by binding to PPAR γ receptors. However, side effects associated with treatment with thiazolidinediones include weight gain, and, for troglitazone, liver toxicity.

PPAR α and PPAR γ receptors have been implicated in diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity, and gastrointestinal disease, such as, inflammatory bowel disease. There exists a need for new pharmaceutical agents which modulate these receptors to prevent, treat and/or alleviate these diseases or conditions while ameliorating side effects of current treatments.

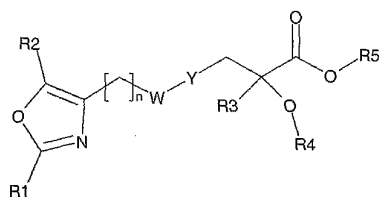
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds represented by Structural Formula I and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof:

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 4 -



Structural Formula I

In Structural Formula I, n is 2, 3, or 4 and W is CH₂,
 5 CH(OH), C(O) or O. R₁ is an unsubstituted or substituted
 group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl,
 heterocycloalkyl, aryl-C₁-C₄ alkyl, heteroaryl-C₁-C₄ alkyl,
 cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl, or t-butyl. R₂ is H, C₁-C₄ alkyl,
 C₁-C₄ haloalkyl or phenyl. Y is an unsubstituted or
 10 substituted group consisting of thiophen-2,5-diyl or
 phenylene. R₃ is C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ haloalkyl. R₄ is a
 substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-
 tetrahydronaphthyl, quinolyl, pyridyl or benzo[1,3]dioxol-5-
 yl group. R₅ is H, C₁-C₄ alkyl, or aminoalkyl.

15 In one embodiment, the present invention also relates
 to pharmaceutical compositions which comprising at least one
 compound of the present invention, or a pharmaceutically
 acceptable salt, solvate, hydrate or prodrug thereof, and a
 pharmaceutically acceptable carrier.

20 In another embodiment, the present invention relates to
 a method of modulating a peroxisome proliferator activated
 receptor by contacting the receptor with at least one
 compound represented by Structural Formula I, and
 pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates
 25 thereof

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 5 -

In a further embodiment, the present invention relates to a method of making a compound represented by Structural Formula I.

The compounds of the present invention and
5 pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof are believed to be effective in treating Syndrome X, Type II diabetes, hyperglycemia, hyperlipidemia, obesity, coagulopathy, hypertension, atherosclerosis, and other disorders related to Syndrome X and cardiovascular diseases
10 because they lower one or more of the following in mammals: glucose, insulin, triglycerides, fatty acids and/or cholesterol. In addition, the compounds exhibit fewer side effects than compounds currently used to treat these conditions.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms used to describe the instant invention have the following meanings herein.

As used herein, alkyl groups include straight chained
20 or branched C1-C4 hydrocarbons, which are completely saturated.

Cycloalkyl groups, as used herein, include C3-C8 hydrocarbons, which are partially or completely saturated.

As used herein, aryl groups include carbocyclic
25 aromatic ring systems (e.g. phenyl), fused polycyclic aromatic ring systems (e.g. naphthyl and anthracenyl) and aromatic ring systems fused to carbocyclic non-aromatic ring systems (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl).

Heteroaryl groups, as used herein, is an aromatic ring
30 system having at least one heteroatom such as nitrogen, sulfur or oxygen. Heteroaryl groups include thienyl (also

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 6 -

referred to herein as "thiophenyl"), pyridyl, pyrrolyl, benzofuranyl, isoxazolyl, and pyrimidinyl.

An aryl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is an aryl substituent that is linked to a compound by an alkyl group
5 having from one to four carbon atoms.

A heteroaryl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is a heteroaryl substituent that is linked to a compound by an alkyl group having from one to four carbon atoms.

A cycloalkyl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is a
10 cycloalkyl substituent that is linked to a compound by an alkyl group having from one to four carbon atoms.

An aminoalkyl group is an alkyl group having from one to six carbon atoms which is substituted with at least one amine represented by -NR₁₂R₁₂ in which each R₁₂ are,
15 independently, a C1-C6 alkyl or both R₁₂ taken together with the nitrogen to which they are attached form a five or six membered heterocycloalkyl.

A heterocycloalkyl is a non-aromatic ring which contains one or more oxygen, nitrogen or sulfur (e.g.,
20 morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, and thiomorpholine). Preferred heterocycloalkyl group is morpholine.

Substituents for aryl, heteroaryl and cycloalkyl groups include halo, carboxyl, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4
25 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, cyano, CHO, hydroxyl, C1-C4 alkanolic acid and -C(O)NR₁₃R₁₃ in which each R₁₃, independently, H or a C1-C4 alkyl.

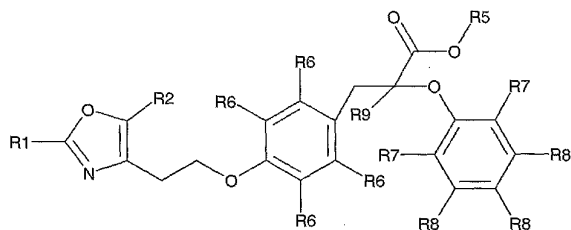
Substituents for thiophen-2,5-diyl and phenylene include H, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl and C1-C4
30 haloalkoxy.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 7 -

Preferably, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a structure represented by Structural Formula II:



5

Structural Formula II

In Structural Formula II, R1, R2 and R5 are as defined for Structural Formula I while R6 are each, independently, H, C1-C4 alkyl or C1-C4 alkoxy. In addition, R7 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl or phenyl. R8 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl, phenyl or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl. Further, R9 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl.

Examples of compounds having Structural Formula II include, for instance, the compounds described in Examples 1-89 and 92-140.

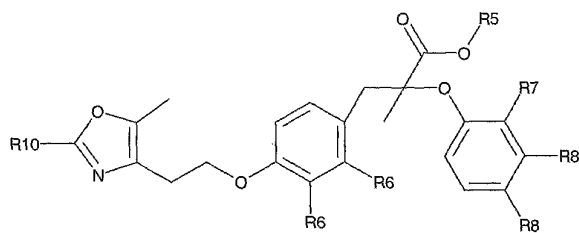
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 8 -

More preferably, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a structure represented by Structural Formula III:

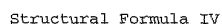
5



Structural Formula III

10 In Structural Formula III, R5, R6, R7 and R8 are as defined for Structural Formulas I and II while R10 is an unsubstituted or substituted group selected from 2-thienyl, 3-thienyl, phenyl, cyclohexyl or 1-methyl-cyclohexyl.

5



Structural Formula V

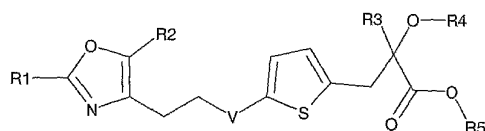
15

In an alternate embodiment, the compounds of the present invention, and with their respective pharmaceutical compositions, have a structure represented by Structural Formula VI.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 10 -



Structural Formula VI

5

In Structural Formula VI, R1, R2, R3, R4 and R5 are as defined for Structural Formula I while V is C, C(OH) or C(O).

The compounds of Structural Formula I contain one or more chiral centers, and exist in different optically active forms. When compounds of Structural Formula I contain one chiral center, the compounds exist in two enantiomeric forms and the present invention includes both enantiomers and mixtures of enantiomers, such as racemic mixtures. The enantiomers may be resolved by methods known to those skilled in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated, for example, by crystallization; formation of diastereoisomeric derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired enantiomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 11 -

enantiomeric form. Alternatively, specific enantiomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one enantiomer into the other by asymmetric transformation.

In a more preferred embodiment, the compounds of the present invention are S-enantiomers. In a most preferred embodiment, the compounds are (S)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid, (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid, and (S)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxy-propionic acid.

When a compound represented by Structural Formula I has more than one chiral substituent it may exist in diastereoisomeric forms. The diastereoisomeric pairs may be separated by methods known to those skilled in the art, for example chromatography or crystallization and the individual enantiomers within each pair may be separated as described above. The present invention includes each diastereoisomer of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

Certain compounds of Structural Formula I may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present invention includes each conformational isomer of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

Certain compounds of Structural Formula I may exist in zwitterionic form and the present invention includes each

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 12 -

zwitterionic form of compounds of Structural Formula I and mixtures thereof.

Certain compounds of Structural Formula I and their salts may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds represented by Structural Formula I form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of Structural Formula I under different conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of Structural Formula I followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe nmr spectroscopy, ir spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

Certain compounds of Structural Formula I and their salts may exist in more than one crystal form and the present invention includes each crystal form and mixtures thereof.

Certain compounds of Structural Formula I and their salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and the present invention includes each solvate and mixtures thereof.

"Pharmaceutically-acceptable salt" refers to salts of the compounds of the Structural Formula I which are substantially non-toxic to mammals. Typical pharmaceutically-acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral or organic acid or an organic or inorganic base. Such salts are known as base addition

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 13 -

salts, respectively. It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of this invention is not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmaceutically-acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole.

By virtue of its acidic moiety, a compound of Structural Formula I forms salts with pharmaceutically acceptable bases. Some examples of base addition salts include metal salts such as aluminum; alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium; and alkaline earth metal salts such as calcium, magnesium, ammonium, or substituted ammonium salts. Examples of substituted ammonium salts include, for instance, those with lower alkylamines such as trimethylamine, triethylamine; hydroxyalkylamines such as 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine or dibenzylpiperidine, N-benzyl- β -phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydro-abietylamine, glucamine, N-methylglucamine; bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline; and salts of basic amino acids such as lysine and arginine.

Examples of inorganic bases include, without limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like.

Compounds of Structural Formula I, which are substituted with a basic group, may exist as salts with pharmaceutically acceptable acids. The present invention

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 14 -

includes such salts. Examples of such salts include hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, methanesulfonates, nitrates, maleates, acetates, citrates, fumarates, tartrates [e.g. (+)-tartrates, (-)-tartrates or mixtures thereof
5 including racemic mixtures], succinates, benzoates and salts with amino acids such as glutamic acid.

These salts may be prepared by methods known to those skilled in the art.

10 Certain compounds of Structural Formula I and their salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and the present invention includes each solvate and mixtures thereof.

Prodrugs are compounds of the present invention, which have chemically or metabolically cleavable groups and become
15 by solvolysis or under physiological conditions the compounds of the invention which are pharmaceutically active *in vivo*. Prodrugs include acid derivatives well known to practitioners of the art, such as, for example, esters prepared by reaction of the parent acidic compound with a
20 suitable alcohol, or amides prepared by reaction of the parent acid compound with a suitable amine. Simple aliphatic or aromatic esters derived from acidic groups pendent on the compounds of this invention are preferred prodrugs. In some cases it is desirable to prepare double
25 ester type prodrugs such as (acyloxy) alkyl esters or ((alkoxycarbonyl)oxy)alkyl esters. Particularly preferred esters as prodrugs are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, morpholinoethyl, and N,N-diethylglycolamido.

30 Methyl ester prodrugs may be prepared by reaction of the acid form of a compound of Formula I in a medium such as methanol with an acid or base esterification catalyst (e.g.,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 15 -

NaOH, H₂SO₄). Ethyl ester prodrugs are prepared in similar fashion using ethanol in place of methanol.

Morpholinylethyl ester prodrugs may be prepared by reaction of the sodium salt of a compound of Structural Formula I (in
5 a medium such as dimethylformamide) 4-(2-chloroethyl)morphine hydrochloride (available from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA, Item No. C4,220-3).

The term, "active ingredient" means the compounds generically described by Structural Formula I as well as the
10 salts, solvates, and prodrugs of such compounds.

The term "pharmaceutically acceptable" means that the carrier, diluent, excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the composition, and not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical
15 compositions of the present invention are prepared by procedures known in the art using well known and readily available ingredients.

"Preventing" refers to reducing the likelihood that the recipient will incur or develop any of the pathological
20 conditions described herein.

"Treating" refers to mediating a disease or condition and preventing, or mitigating, its further progression or ameliorate the symptoms associated with the disease or condition.

"Pharmaceutically-effective amount" means that amount
25 of a compound, or of its salt, solvate, hydrate or prodrug thereof, that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, or mammal. Such an amount can be administered prophylactically to a patient thought to be
30 susceptible to development of a disease or condition. Such amount when administered prophylactically to a patient can

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 16 -

also be effective to prevent or lessen the severity of the mediated condition. Such an amount is intended to include an amount which is sufficient to modulate a PPAR receptor, such as a PPAR α or PPAR γ receptor, which mediate a disease or condition. Conditions mediated by PPAR α or PPAR γ receptors include diabetes mellitus, cardiovascular disease, Syndrome X, obesity and gastrointestinal disease.

A "mammal" is an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. The class Mammalia includes humans, monkeys, chimpanzees, gorillas, cattle, swine, horses, sheep, dogs, cats, mice, and rats.

Administration to a human is most preferred. The human to whom the compounds and compositions of the present invention are administered has a disease or condition in which control blood glucose levels are not adequately controlled without medical intervention, but wherein there is endogenous insulin present in the human's blood. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a chronic disease or condition characterized by the presence of insulin in the blood, even at levels above normal, but resistance or lack of sensitivity to insulin action at the tissues. The compounds and compositions of the present invention are also useful to treat acute or transient disorders in insulin sensitivity, such as sometimes occur following surgery, trauma, myocardial infarction, and the like. The compounds and compositions of the present invention are also useful for lowering serum triglyceride levels. Elevated triglyceride level, whether caused by genetic predisposition or by a high fat diet, is a risk factor for the development of heart disease, stroke, and circulatory system disorders and diseases. The physician of

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 17 -

ordinary skill will know how to identify humans who will benefit from administration of the compounds and compositions of the present invention.

The present invention further provides a method for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycemia in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic amount of a compound of the general formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof to a hyperglycemic human or non-human mammal in need thereof.

They are useful as therapeutic substances in preventing or treating Syndrome X, diabetes mellitus and related endocrine and cardiovascular disorders and diseases in human or non-human animals.

The invention also relates to the use of a compound of Formula I as described above, for the manufacture of a medicament for treating a PPAR α or PPAR γ mediated condition, separately or in combination.

A therapeutically effective amount of a compound of Structural Formula I can be used for the preparation of a medicament useful for treating Syndrome X, diabetes, treating obesity, lowering tryglyceride levels, raising the plasma level of high density lipoprotein, and for treating, preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, and for preventing or reducing the risk of having a first or subsequent atherosclerotic disease event in mammals, particularly in humans. In general, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention (1) typically reduces serum glucose levels, or more specifically HbA1c, of a patient by about

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 18 -

0.7% or more; (2) typically reduces serum triglyceride levels of a patient by about 20% or more, and (3) increases serum HDL levels in a patient. Preferably, HDL levels will be increased by about 30% or more.

5 Additionally, an effective amount of a compound of Structural Formula I and a therapeutically effective amount of one or more active agents selected from a group consisting of: antihyperlipidemic agent, plasma HDL-raising agents, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins, 10 aspirin, insulin secretagogues, insulin and the like can be used together for the preparation of a medicament useful for the above-described treatments.

Advantageously, compositions containing the compound of Structural Formula I or the salts thereof may be provided in 15 dosage unit form, preferably each dosage unit containing from about 1 to about 500 mg be administered although it will, of course, readily be understood that the amount of the compound or compounds of Structural Formula I actually to be administered will be determined by a physician, in the 20 light of all the relevant circumstances.

When used herein Syndrome X includes pre-diabetic insulin resistance syndrome and the resulting complications thereof, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes, dyslipidemia, hyperglycemia obesity, coagulopathy, 25 hypertension and other complications associated with diabetes. The methods and treatments mentioned herein include the above and encompass the treatment and/or prophylaxis of any one of or any combination of the following: pre-diabetic insulin resistance syndrome, the 30 resulting complications thereof, insulin resistance, Type II or non-insulin dependent diabetes, dyslipidemia, hyperglycemia, obesity and the complications associated with

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 19 -

diabetes including cardiovascular disease, especially atherosclerosis.

The compositions are formulated and administered in the same general manner as detailed herein. The compounds of
5 the instant invention may be used effectively alone or in combination with one or more additional active agents depending on the desired target therapy. Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage composition which contains a compound of Structural
10 Formula I and one or more additional active agents, as well as administration of a compound of Structural Formula I and each active agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, a compound of Structural Formula I or thereof and an insulin secretagogue such as biguanides,
15 thiazolidinediones, sulfonylureas, insulin, or α -glucosidase inhibitors can be administered to the patient together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent administered in separate oral dosage formulations. Where separate dosage formulations are used,
20 a compound of Structural Formula I and one or more additional active agents can be administered at essentially the same time, i.e., concurrently, or at separately staggered times, i.e., sequentially; combination therapy is understood to include all these regimens.

25 An example of combination treatment or prevention of atherosclerosis may be wherein a compound of Structural Formula I or salts thereof is administered in combination with one or more of the following active agents:
antihyperlipidemic agents; plasma HDL-raising agents;
30 antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins, aspirin, and the like. As noted above, the compounds of

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 20 -

Structural Formula I can be administered in combination with more than one additional active agent.

Another example of combination therapy can be seen in treating diabetes and related disorders wherein the compounds of Structural Formula I, salts thereof can be effectively used in combination with, for example, sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, other insulin secretagogues, insulin as well as the active agents discussed above for treating atherosclerosis.

The compounds of the present invention, and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, have valuable pharmacological properties and can be used in pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients. Excipients are inert substances such as, without limitation carriers, diluents, fillers, flavoring agents, sweeteners, lubricants, solubilizers, suspending agents, wetting agents, binders, disintegrating agents, encapsulating material and other conventional adjuvants. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Pharmaceutical compositions typically contain from about 1 to about 99 weight percent of the active ingredient which is a compound of the present invention.

Preferably, the pharmaceutical formulation is in unit dosage form. A "unit dosage form" is a physically discrete unit containing a unit dose, suitable for administration in human subjects or other mammals. For example, a unit dosage

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 21 -

form can be a capsule or tablet, or a number of capsules or tablets. A "unit dose" is a predetermined quantity of the active compound of the present invention, calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with one or more pharmaceutically-acceptable excipients. The quantity of active ingredient in a unit dose may be varied or adjusted from about 0.1 to about 1000 milligrams or more according to the particular treatment involved.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected by one of ordinary skill in the medical or veterinary arts, in view of a variety of factors, including, without limitation, the species, age, weight, sex, and medical condition of the recipient, the severity of the condition to be treated, the route of administration, the level of metabolic and excretory function of the recipient, the dosage form employed, the particular compound and salt thereof employed, and the like.

Preferably, the compounds of the present invention are administered in a single daily dose, or the total daily dose may be administered in divided doses, two, three, or more times per day. Where delivery is via transdermal forms, of course, administration is continuous.

Suitable routes of administration of pharmaceutical compositions of the present invention include, for example, oral, eyedrop, rectal, transmucosal, topical, or intestinal administration; parenteral delivery (bolus or infusion), including intramuscular, subcutaneous, intramedullary injections, as well as intrathecal, direct intraventricular, intravenous, intraperitoneal, intranasal, or intraocular injections. The compounds of the invention can also be administered in a targeted drug delivery system,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 22 -

such as, for example, in a liposome coated with endothelial cell-specific antibody.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with
5 pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, powders, sachets, granules, dragees, capsules, liquids, elixers, tinctures, gels, emulsions, syrups, slurries, suspensions and the like, for
10 oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compound with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain
15 tablets or dragee cores.

For oral administration in the form of a tablet or capsule, the active ingredient may be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically-acceptable carrier, such as, without limitation, lactose, starch, sucrose, glucose,
20 methyl cellulose, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate, sodium carbonate, mannitol, sorbitol, and the like; together with, optionally, disintegrating agents, such as, without limitation, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, maize, starch, methyl cellulose, agar,
25 bentonite, xanthan gum, alginic acid, or a salt thereof such as sodium alginate, and the like; and, optionally, binding agents, for example, without limitation, gelatin, acacia, natural sugars, beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums, acacia, tragacanth, sodium alginate,
30 carboxymethyl-cellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like; and, optionally, lubricating agents, for example, without limitation, magnesium stearate, sodium stearate,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 23 -

stearic acid, sodium oleate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, talc, and the like. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a
5 fatty oil.

Solid form formulations include powders, tablets and capsules. A solid carrier can be one or more substance which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilisers, suspending agents, binders, tablet
10 disintegrating agents and encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary binding properties in suitable
15 proportions and compacted in the shape and size desired.

Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active
20 ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

Sterile liquid formulations include suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. The active ingredient can
25 be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carrier, such as sterile water, sterile organic solvent, or a mixture of both sterile water and sterile organic solvent.

The active ingredient can also be dissolved in a suitable organic solvent, for example, aqueous propylene
30 glycol. Other compositions can be made by dispersing the finely divided active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution or in a suitable oil.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 24 -

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or
5 titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

10 Pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose,
15 binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may
20 be added.

All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. Particularly suitable compositions for oral administration are unit dosage forms such as tablets and capsules.

25 For parental administration the compounds of the present invention, or salts thereof, can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, such as in ampoules or in
30 multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 25 -

formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that each syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against any contamination. The carrier can be solvent or dispersion medium containing, for example, water, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks's solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being preferred in humans.

For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

For administration by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 26 -

delivered in the form of a dry powder inhaler, or an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, 5 dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder 10 mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

Pharmaceutical compositions of the present invention can be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, 15 dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be admixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a 20 carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, lyophilized solid or paste, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, or can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, 25 elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), or ointment, containing, for example, up to 10% by weight of the active compound. The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration.

30 The following pharmaceutical formulations 1 through 8 are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way. "Active Ingredient",

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 27 -

refers to a compound according to Structural Formula I or salts thereof.

Formulation 1

- 5 Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
Active Ingredient	250
Starch, dried	200
Magnesium stearate	<u>10</u>
Total	460 mg

Formulation 2

A tablet is prepared using the ingredients below:

10

	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	250
Cellulose, microcrystalline	400
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	<u>5</u>
Total	665 mg

The components are blended and compressed to form tablets each weighing 665 mg

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 28 -

Formulation 3

An aerosol solution is prepared containing the following components:

5

	<u>Weight</u>
Active Ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	<u>74.00</u>
Total	100.00

The Active Ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to 30°C and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remainder of the propellant. The valve units are then fitted to the container.

Formulation 4

15 Tablets, each containing 60 mg of Active ingredient, are made as follows:

Active Ingredient	60 mg
Starch	45 mg
Microcrystalline cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4 mg
Sodium carboxymethyl starch	4.5 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Talc	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 29 -

The Active Ingredient, starch and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The aqueous solution containing polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powder, and the mixture then is passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate and talc, previously passed through a No. 60 mesh U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets each weighing 150 mg.

Formulation 5

Capsules, each containing 80 mg of Active Ingredient, are made as follows:

Active Ingredient	80 mg
Starch	59 mg
Microcrystalline cellulose	59 mg
Magnesium stearate	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

The Active Ingredient, cellulose, starch, and magnesium stearate are blended, passed through a No. 45 mesh U.S. sieve, and filled into hard gelatin capsules in 200 mg quantities.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 30 -

Formulation 6

Suppositories, each containing 225 mg of Active Ingredient,
are made as follows:

Active Ingredient	225 mg
Saturated fatty acid glycerides	<u>2,000 mg</u>
Total	2,225 mg

5

The Active Ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S.
sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides
previously melted using the minimum heat necessary. The
mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2g
capacity and allowed to cool.

10

Formulation 7

Suspensions, each containing 50 mg of Active Ingredient per
5 ml dose, are made as follows:

15

Active Ingredient	50 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 ml
Benzoic acid solution	0.10 ml
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified water to total	5 ml

The Active Ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S.
sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and
syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution,
flavor and color are diluted with a portion of the water and
added, with stirring. Sufficient water is then added to
produce the required volume.

20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 31 -

Formulation 8

An intravenous formulation may be prepared as follows:

Active Ingredient	100 mg
Isotonic saline	1,000 ml

5

The solution of the above materials generally is administered intravenously to a subject at a rate of 1 ml per minute.

- 10 In yet another embodiment of the compounds of the present invention, the compound is radiolabelled, such as with carbon-14, or tritiated. Said radiolabelled or tritiated compounds are useful as reference standards for in vitro assays to identify new PPAR α and PPAR γ agonists.

15

SYNTHESIS

- Compounds of the present invention have been formed by reacting a 2-(R1-substituted)-5-R2-substituted-oxazol-4-yl ethyl sulfonyl ester with a 3-(4-hydroxyphenyl)-2-R4-oxy-propionic acid or a 3-(5-hydroxy-thiophen-2,5-diyl)-2-R4-oxy-propionic acid. Generally, the sulfonyl ester chemical intermediates have been synthesized through two different routes, shown in Schemes IA and IB, while Scheme II is typical of the synthetic method used to make the propionic acid chemical intermediate. The formation of the compounds of the present invention from these chemical intermediates is shown in Scheme III.

- 25 In Scheme IA, the first step is a condensation of a dionemonooxime represented by Structural Formula IA-1 with a

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 32 -

R1-substituted aldehyde represented by Structural Formula IA-2 in the presence of an acid such as aqueous concentrated hydrochloric acid or, preferably, acetic acid which is saturated with hydrogen chloride gas. Typically, hydrogen chloride is bubbled through a solution of the dionemonooxime and the R1-substituted aldehyde in acetic acid, which is held at a constant temperature of about 0 °C to about 20 °C for about 15 minutes to about 1 hour. The product of the condensation is an oxazole n-oxide represented by Structural Formula IA-3.

The oxazole n-oxide is then treated with phosphorous oxyhalide, such as phosphorous oxychloride or phosphorous oxybromide in an inert solvent such as dichloromethane or chloroform to form a 2-(R1-substituted)-4-halomethyl-oxazole represented by Structural Formula IA-4. The reaction typically is carried out at the reflux temperature of the solvent used and is complete in about 15 minutes to about 1 hour.

The 2-(R1-substituted)-4-chloromethyl-oxazole is then treated with a cyanide and an iodide salt to form a 2-(R1-substituted)-4-cyanomethyl-oxazole represented by Structural Formula IA-5. The reaction is typically carried out in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide at a temperature of about 30°C to about 120°C for about 1 hour to about 6 hours. Preferably, the cyanide and iodide salts are potassium cyanide and potassium iodide.

The cyano group of the a 2-(R1-substituted)-4-cyanomethyl-oxazole is converted to a carboxylic acid group by treatment with an alkali metal hydroxide to form a 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole represented by Structural Formula IA-6. The reaction is generally carried out in an aqueous solution at about 80°C to about 100°C.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 33 -

The concentration of the alkali metal hydroxide in the aqueous solution is typically about 25% to about 85% (weight/volume). Preferably, the alkali metal hydroxide is potassium hydroxide.

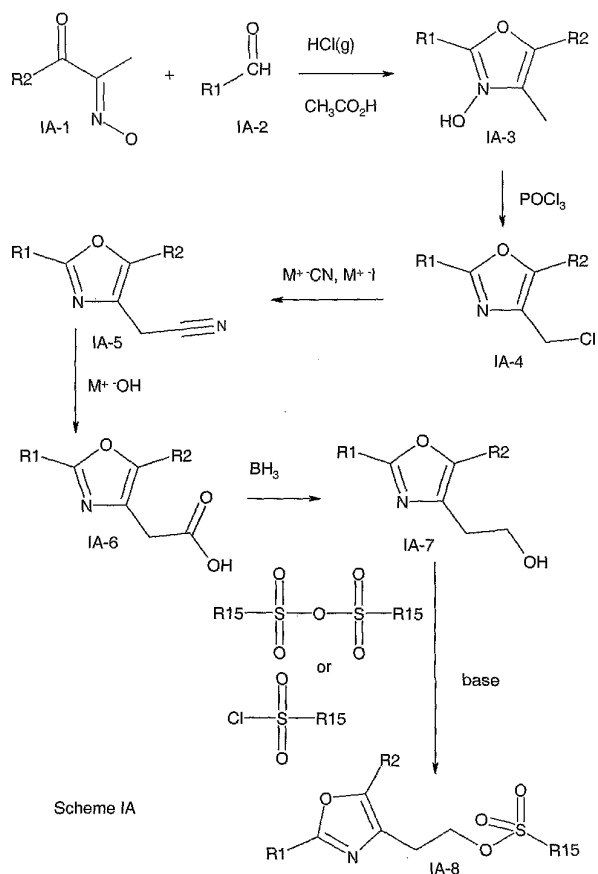
5 The 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole is then treated with a carboxylic acid reducing agent, such as borane or lithium aluminum hydride, to form the 2-(R1-substituted)-4-(2-hydroxyethyl)-oxazole intermediate represented by Structural Formula IA-7. The reaction is typically carried out under anhydrous conditions in an ether solvent such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, or ethyl ether. When borane is the reducing agent used, it typically forms a complex with the ether solvent such as a BH₃-THF complex. A solution having a concentration of about 0.5 M to about 1.5 M borane complex in the ether solvent is added dropwise to a solution of 0.1 M to 1.3 M of the 2-(R1-substituted)-4-carboxymethyl-oxazole in the ether solvent. The reaction temperature is about 20°C to about 40°C. Typically, the reaction is complete in about 1 hour to about 5 hours.

20 The chemical intermediate, represented by Structural Formula IA-7, is then converted into a 2-(R1-substituted-oxazol-4-yl)ethyl sulfonyl ester represented by Structural Formula IA-8 by treatment with a sulfonyl anhydride, such as tosyl anhydride or mesyl anhydride, or a sulfonyl halide, such as tosyl chloride or mesyl chloride, in the presence of a base. The reaction is typically carried out in an aprotic solvent such as methylene chloride in the presence of an aprotic base such as pyridine or N,N-dimethylaminopyridine (DMAP). The reaction is complete in about 0.5 hours to about 5 hours.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 34 -



Scheme IA

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 35 -

In Scheme IB, the first step is a condensation of α -methyl L-aspartate represented by Structural Formula IB-1 with a R1-substituted acid chloride in the presence of mild base to form the amide represented by Structural Formula IB-3. Typically, the reaction is carried out in an acetone/water media in the presence of a carbonate base, such as potassium or sodium carbonate. The R1-substituted acid chloride is added to a solution of α -methyl L-aspartate in acetone/water at about 0°C to about 10°C and the reaction warms to ambient temperature for about 60 minutes to 2 hours.

The acid is then treated with a base such as pyridine and an anhydride such as acetic, n-propyl or trifluoroacetic anhydride to form the R2-substituted ketone represented by Structural Formula IB-4. The reaction is typically carried out at 90°C and is complete in about 90 minutes to about 2 hours.

Cyclo-dehydration of the R2-substituted ketone is completed with a protic acid such as sulfuric acid in the presence of acetic anhydride to form the 2-(R1-substituted)-5-(R2-substituted)-oxazole represented by Structural Formula IB-5. Alternatively, the ketone can be treated with a phosphorus oxyhalide, such as phosphorous oxychloride or phosphorous oxybromide in a polar, aprotic solvent such as dimethylformamide. In both methods, the reaction is heated to about 90°C and is complete in about 15 minutes to 30 minutes.

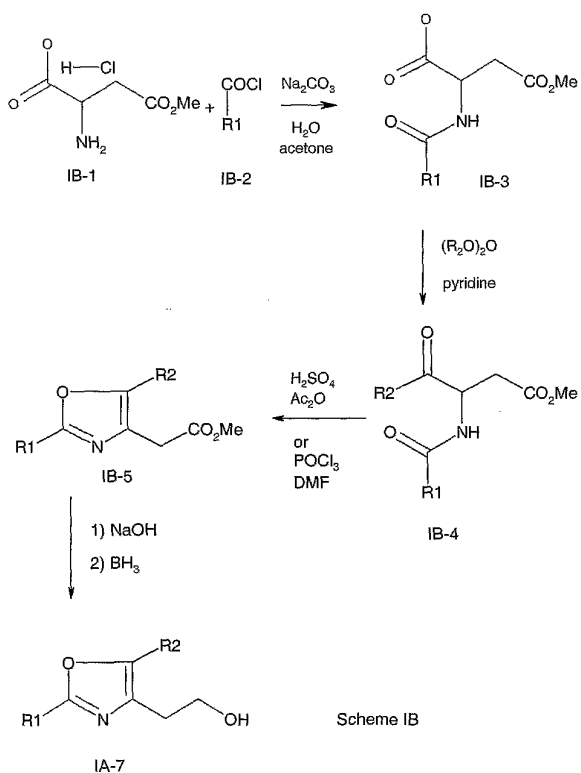
The 2-(R1-substituted)-5-(R2-substituted)-oxazole is treated with aqueous base, such as aqueous sodium hydroxide in an alcohol solvent at about 25°C to about 45°C for about 30 minutes to form the corresponding acid. The acid is treated with a carboxylic acid reducing agent, such as borane or lithium aluminum hydride, to form the 2-(R1-substituted)-4-(2-hydroxyethyl)-oxazole intermediate represented by Structural Formula IA-7. The reaction is typically carried out as described for the formation of the

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 36 -

intermediate represented by Structural Formula IA-7 in Scheme IA.



Scheme IB

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 37 -

- The compound represented by Structural Formula II-7 can be prepared by the method depicted in Scheme II. In this method, an α -bromoester represented by compound II-1 is
- 5 reacted with a phenol represented by compound II-2 to form an α -phenoxy ester represented by compound II-3. This reaction is typically carried out in an anhydrous polar solvent such as DMF at a temperature of about 60°C to about 110°C. The reaction time is about 10 h to about 20 h.
- 10 The α -phenoxy ester is then deprotonated with an alkylamide lithium compound, such as LDA (1.1 eq), to form the enol. This reaction is typically performed in an anhydrous, polar, aprotic solvent at a temperature of about -20°C to about -110°C. After about 5 min to about 20 min. a
- 15 4-benzyloxybenzaldehyde represented by compound II-4 is added and the reaction is stirred for about 5 min. to about 30 min., then quenched with an aqueous solution of ammonium chloride to form a 3-(4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2-substituted-2-phenoxy-propanoic ester represented by
- 20 Structure II-5.
- A solution of 3-(4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2-substituted-2-phenoxy-propanoic ester in an anhydrous aprotic solvent at a temperature of about -10 °C to about 10 °C was treated with an ether complex of boron trifluoride
- 25 and triethylsilane. The reaction is gradually allowed to warm to room temperature then stirred for about 1 h to about 2.5 h. The mixture is quenched by adding an aqueous base to form 3-(4-benzyloxyphenyl)-2-substituted-2-phenoxy-propanoic ester represented by Structural Formula II-6.
- 30 The compound represented by Structural Formula II-6 is then treated to remove the benzyl protecting group to form

WO 02/16331

PCT/US01/22616

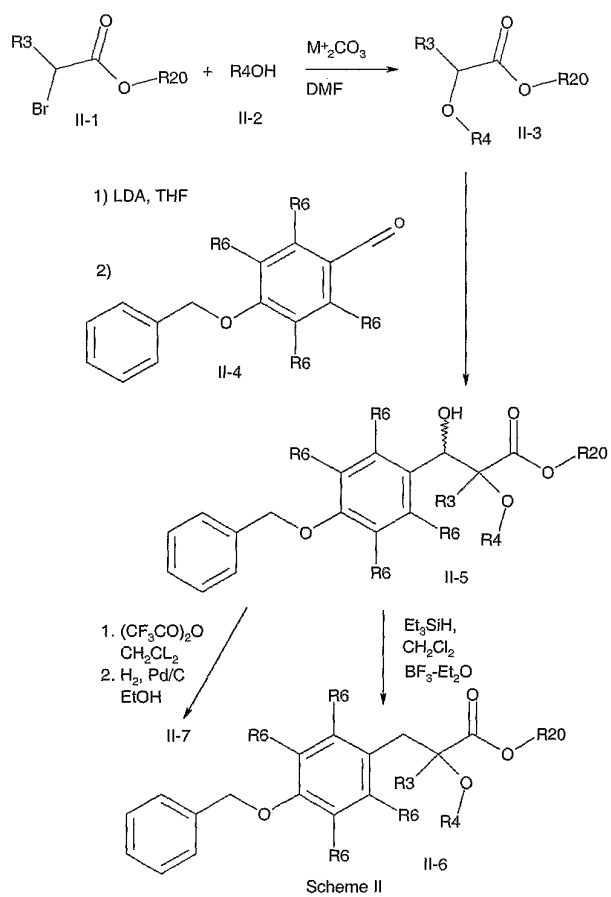
- 38 -

the phenol represented by Structural Formula II-7. Methods of removing a benzyl protecting group from a phenol can be found in Green, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, pages 156-158, the entire teachings of which are incorporated herein by reference. A preferred method of removing a benzyl protecting group is by treating the compound represented by Structural Formula II-3 with hydrogen in the presence of palladium on carbon (Pd-C) catalyst.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

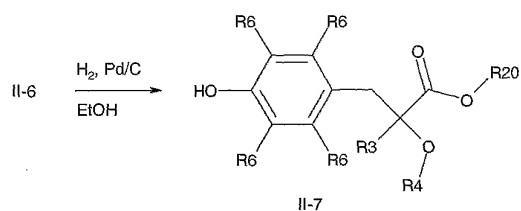
- 39 -



WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 40 -



Scheme II (continued)

In Scheme III, the 2-(oxazol-4-yl)ethyl sulfonate ester
 5 is then reacted with a phenol represented by Structural
 Formula II-7 in the presence of a metal carbonate, such as
 cesium carbonate, to form a 2-(3-(2-(2-oxazol-4-yl)ethoxy)-
 2-phenoxy)-alkanoic acid ester represented by Structural
 Formula III-1. In Structural Formula II-7, R3, R4 and R6
 10 are as previously defined while R20 is a C1-C4 alkyl. The
 reaction is typically carried out in a polar, aprotic
 solvent such as dimethylformamide at about 40°C to about
 70°C and is allowed to proceed for about 10 hours to about
 24 hours. The reactants (i.e., the compounds represented by
 15 Structural Formulas IA-8 and II-7) are present in about
 equal molar amounts or with about 0.1 M to about 0.5 M
 excess of the sulfonate ester compound represented by
 Structural Formula IA-8. The cesium carbonate is present in
 about one molar equivalent to about 1.5 molar equivalents
 20 with respect to the sulfonate ester.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

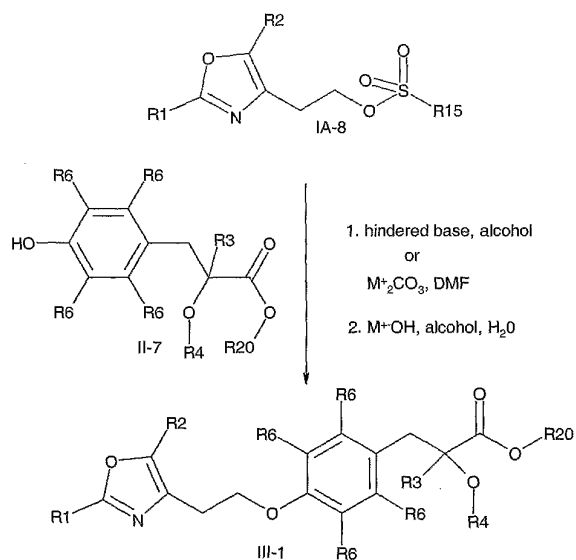
- 41 -

Alternatively, the 2-(oxazol-4-yl)ethyl sulfonyl ester is reacted with a phenol represented by Structural Formula II-7 in the presence of a hindered base to form a 3-(4-(2-[2-oxazol-4-yl]ethoxy)-phenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propanoic acid ester represented by Structural Formula III-1. The reaction is typically carried out in a polar solvent such as an alcohol at about 40°C to about 70°C and is allowed to proceed for about 24 hours to about 48 hours. The reactants (i.e., the compounds represented by Structural Formulas IA-8 and II-7) are present in about equal molar amounts. The alkaline metal carbonate is present in about 20 molar equivalents and is preferably bound to an inert solid support such as polystyrene.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 42 -



Scheme III

Hydrolysis of the 2-(3-(2-[2-oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)-alkanoic acid ester, represented by Structural Formula III-1 wherein R20 is a C1-C4 alkyl, is typically

5 carried out in an alcohol solvent in the presence of an excess of aqueous alkali metal hydroxide. The reaction is heated at about 50 °C to about 60 °C and is allowed to proceed for about 10 hours to about 24 hours to form a 2-(3-(2-[2-oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)-alkanoic acid

10 represented by Structural Formula III-1 wherein R20 is H.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 43 -

EXEMPLIFICATIONInstrumental Analysis

5 Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer 781 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Data are reported as follows: chemical shift in ppm from internal standard tetramethylsilane on the δ scale, multiplicity (b = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ¹³C NMR were recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ at 77.0 ppm and DMSO-d₆ at 39.5 ppm). Combustion analyses were performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra were obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers.

10 Analytical thin layer chromatography was performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization was accomplished with UV light.

Standard Synthesis Procedures

25 Certain standard synthesis procedures were used in preparing many of the exemplified compounds of the present invention. These standard procedures were:

Standard Procedure (A): Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (0.47 g, 0.132 mmol) was added to a one dram, screw-cap vial and diluted with ethanol (0.5 mL). To this solution are added 3-(4-

30

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 44 -

- hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (0.5 mL of a 0.264 M solution in ethanol, 0.132 mmol) and polystyrene bound 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (100-125 mg, 2.6 mmol/g) and the vial was tightly closed. The
- 5 reaction vessel was heated in a block heater for 24-48 h at 55 °C, or until TLC or MS analysis indicates the disappearance of starting materials. The suspension was filtered while warm and the residue washed with ethanol (1 mL). The solution was treated with aqueous NaOH (5N
- 10 solution, 100 µl) and the vial resealed tightly. The solution was heated in a block heater at 55 °C for 3-16 h, or until MS analysis indicates the completion of the hydrolysis. The solvents are removed with a stream of nitrogen or under reduced pressure and the residue
- 15 redissolved in 1 mL water. The solution was acidified with aqueous HCl (5N solution, 150 µl), often causing precipitation of product. The suspension was diluted with dichloromethane (3 mL) and the resultant biphasic solution was filtered through a Chrom-Elut column to remove water.
- 20 The filtrate was concentrated in vacuo and the resultant residue was purified by mass-directed HPLC to provide analytically pure material. Overall yield after purification 25%.
- Standard Procedure (B): A mixture of 3-(4-hydroxy-phenyl)-
- 25 2-methyl-2-m-tolyloxy-propionic acid ethyl ester (0.095 g, 0.030 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (0.108 g, 0.030 mmol) and 325 mesh K₂CO₃ (0.084 g, 0.60 mmol) in ethanol (2 mL) was heated to reflux for 24 h under N₂. Aqueous 5N NaOH (0.5 mL) and
- 30 additional ethanol (1 mL) was added to the reaction mixture and it was heated at reflux for an additional 2 h. The

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 45 -

reaction was cooled and the solvent removed in vacuo. The residue was acidified with aqueous 1 N HCl (5 mL), extracted with water and CH₂Cl₂, and the organic layer dried by passing it through a Varian Chem Elut 1003 cartridge. The solvent was removed in vacuo to give 0.134 g of crude product which was purified by LCMS to give 0.036 g (25%) of analytically pure 2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-m-tolyloxy-propionic acid.

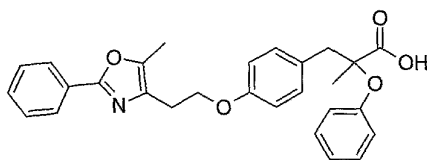
10

Exemplified Compounds

Example 1

rac-3-(4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid

15



The title compound, shown above, was made as described below.

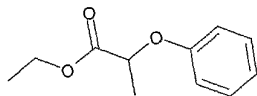
20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 46 -

Step A

2-Phenoxypropionic acid ethyl ester

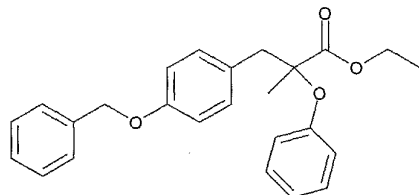
- 5 Phenol (28.5 g, 0.30 mol), Cs_2CO_3 (197.0 g, 0.61 mol),
and ethyl 2-bromopropionate (54.3 g, 0.30 mol) were combined
in anhydrous N,N-dimethylformamide (DMF) (1000 mL) and
stirred at 90 °C under an atmosphere of nitrogen. After 16
h, the DMF was removed in vacuo. The residue was dissolved
10 in ethyl acetate (300 mL) and washed twice with water and
once with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and
concentrated in vacuo to produce 2-phenoxypropionic acid
ethyl ester, shown above, as a golden oil (48.5 g, 83%) ^1H
NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, 2H, $J=7.8$), 7.02 (t, 1H,
15 $J=7.9$), 6.93 (d, 2H, $J=7.8$), 4.79 (q, 1H, $J=6.1$), 4.26 (q,
2H, $J=7.2$), 1.66 (d, 3H, $J=6.1$), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$). MS
[EI+] 195 (M+H) $^+$

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 47 -

Step B

2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-propionic acid
ethyl ester

5

A solution of lithium diisopropylamide (LDA) (16.5 mL, 24.7 mmol, 1.5M in cyclohexane) was cooled to -78 °C in a dry ice/acetone bath and then added to a solution of 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (4.79 g, 24.7 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (THF) (30 mL) also cooled to -78 °C under an atmosphere of nitrogen. After 5 min, 4-benzyloxybenzaldehyde (4.76 g, 22.4 mmol) was added in one portion. After stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with saturated solution of aqueous NH_4Cl (10 mL) and the mixture allowed to warm to ambient temperature. The biphasic mixture was diluted with ether (100 mL) and partitioned, and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (600 g silica, 25x200 mL fractions, gradient elution 0-20% ethyl acetate in hexanes) to provide a colorless oil (3.84 g, 42%) as a mixture of inseparable diastereomers of 2-phenoxy-3-(4-benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester which was used without

10

15

20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 48 -

further characterization or purification. $R_f=0.32$ in 4:1 hexanes:ethyl acetate.

2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester (3.84 g, 9.5 mmol) in
5 anhydrous CH_2Cl_2 (30 mL) was cooled to 0 °C and treated with $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.16 mL, 9.5 mmol) and triethylsilane (1.51 mL, 9.5 mmol). The mixture was stirred for 2 h and gradually warmed to ambient temperature. Saturated aqueous Na_2CO_3 (15 mL) was added and the mixture was stirred vigorously. The
10 solution was partitioned and the organic layer was washed twice with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to produce 2-phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, shown above, as a colorless oil (1.34 g, 36%). $R_f=0.90$ (9:1
15 hexanes:ethyl acetate). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.42 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.17-7.24 (m, 5H), 6.98 (t, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (q, 1H, $J=7.1$), 3.26 (d, 1H, $J=13.7$), 3.13 (d, 1H, $J=13.7$), 1.40 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, $J=7.1$). MS $[\text{EI}^+]$ 408 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

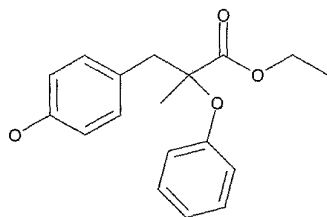
20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 49 -

Step C

3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester

- 5 2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester (830 mg, 2.1 mmol) was dissolved in ethyl acetate (30 mL) and treated with 5% palladium on carbon (300 mg), and then stirred under an atmosphere of hydrogen for 20 h. The suspension was filtered through celite and
- 10 concentrated in vacuo to produce 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester colorless oil (563 mg, 89%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.19 (q, 1H, $J=7.1$), 3.23 (d, 1H, $J=12.4$), 3.08 (d, 1H, $J=12.4$), 1.39 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$). MS $[\text{EI}^+]$ 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 359 ($\text{M}+\text{OAc}^-$).

- 15 Additional 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (approx 48 g), prepared in the same manner, was purified by chiral chromatography to
- 20 provided the individual enantiomers (Chiralcel OD, 8 x 27 cm, 7% IPA/heptane, 248 nm; (S)-isomer: 97.2% ee; (R)-isomer: >99% ee).

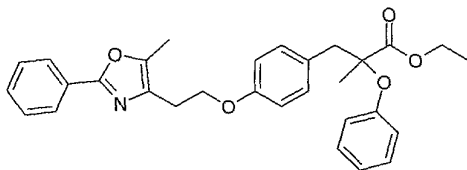
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 50 -

Step D

3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



- 5 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (495 mg, 1.7 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (766 mg, 2.2 mmol) and Cs_2CO_3 (700 mg, 2.2 mmol) were combined in anhydrous DMF (25 mL) and stirred for 16 h at 55 °C under an atmosphere of nitrogen. The mixture was then cooled and diluted with ethyl acetate (100 mL), and washed with water then brine. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to a viscous yellow oil. The residue was purified by flash column chromatography (100 g silica, 60x15mL fractions, gradient elution 0-20% ethyl acetate in hexanes) to provide the ethyl ester as a colorless oil (48%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 486 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 484 (M-H) $^+$

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 51 -

Step E

3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid

The title compound, was prepared as follows. 3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (4.6 g, 9.5 mmol) was dissolved in methanol (75 ml) and treated with 2.0 N NaOH (75 ml) with vigorous stirring, causing slight precipitation. The suspension was heated for 18 h at 55 °C, allowing full dissolution of all reagents. The methanol was then removed in vacuo and the aqueous residue was acidified with 5.0 N HCl (75 ml) at 0 °C. The suspension was extracted into ethyl acetate and the organic solution dried over Na₂SO₄ and concentrated to produce a white solid (94%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, J = 7.8, 8.8), 7.10 (d, 2H, J=8.8), 6.91 (t, 1H, J=8.8), 6.81 (d, 2H, J=7.8), 6.77 (d, 2H, J = 7.8), 4.14 (t, 2H, J=6.6), 3.14 d, 1H, J=12.0), 3.01 (d, 1H, J=12.0), 2.88 (d, 2H, J=6.6), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI+] 458 (M+H)⁺, 480 (M+Na)⁺, [EI-] 456 (M-H)⁺

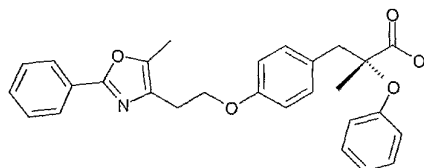
WO 02/16331

PCT/US01/22616

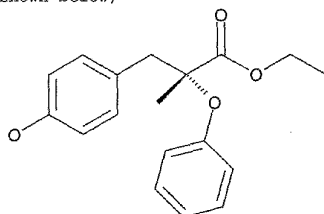
- 52 -

Example 2

(R)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-
2-methyl-2-phenoxy-propionic acid



- 5 (R)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid
ethyl ester, shown below,

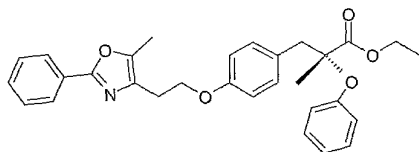


- from Example 1, Step C, and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyloxazol-4-yl)-ethyl ester were reacted, as described in Example 1, Step D, to provide (R)-3-{4-[2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown below, as a colorless oil (61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS [EI+] 486 (M+H)⁺, [EI-] 484 (M-H)⁺.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 53 -



The title compound was then prepared from this phenoxy propionic acid ethyl ester, via the hydrolysis procedure of Example 1, Step E, to produce a white solid (99%). ¹H NMR

- 5 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H, J=7.8, 8.8), 7.10 (d, 2H, J=8.8), 6.91 (t, 1H, J=8.8), 6.81 (d, 2H, J=7.8), 6.77 (d, 2H, J=7.8), 4.14 (t, 2H, J=6.6), 3.14 (d, 1H, J=12.0), 3.01 (d, 1H, J=12.0), 2.88 (d, 2H, J=6.6), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI+] 458
- 10 (M+H)⁺, [EI-] 456 (M-H)⁺.

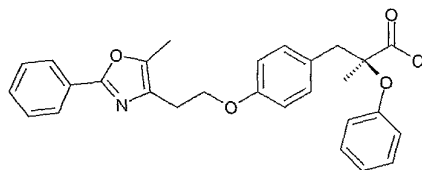
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 54 -

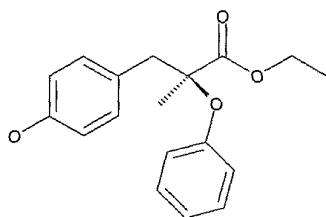
Example 3

(S)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-
2-methyl-2-phenoxy-propionic acid



5

(S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic
acid ethyl ester, shown below,



10

from Example 1, Step C, and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyloxazol-4-yl)-ethyl ester were reacted, as described in Example 1, Step D, to provide (S)-3-{4-[2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown below, as a colorless oil (41%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.82 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.06 (d,

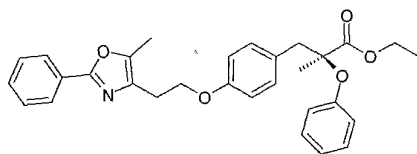
15

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 55 -

1H), 2.95 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). MS [EI+] 486 (M+H)⁺, [EI-] 484 (M-H)⁺.



The title compound was then prepared from this phenoxy
 5 propionic acid ethyl ester, via the hydrolysis procedure of
 Example 1, Step E, to produce a white solid (96%). ¹H NMR
 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.87 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.21 (dd,
 2H, J = 7.8, 8.8), 7.10 (d, 2H, J = 8.8), 6.91 (t, 1H, J
 = 8.8), 6.81 (d, 2H, J = 7.8), 6.77 (d, 2H, J = 7.8), 4.14 (t,
 10 2H, J = 6.6), 3.14 (d, 1H, J = 12.0), 3.01 (d, 1H, J = 12.0),
 2.88 (d, 2H, J = 6.6), 2.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [EI+] 458 (M+H)⁺, [EI-] 456 (M-H)⁺.

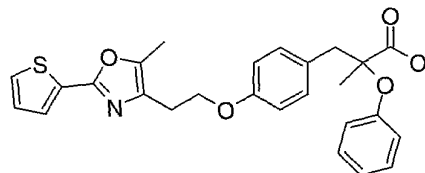
WO 02/16331

PCT/US01/22616

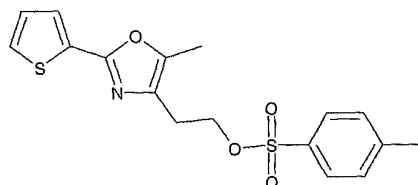
- 56 -

Example 4

5 rac-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-
ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid



10 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid
 ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-
 thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester, shown below,



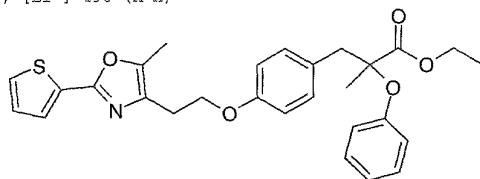
15 were reacted, as described in Example 1, Step D, to provide
 2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-
 ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown
 below, as a colorless oil (30%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ
 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13, (d, 2H),
 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21
 20 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 57 -

2H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS [EI+] 492 (M+H)⁺, [EI-] 490 (M-H)⁺.

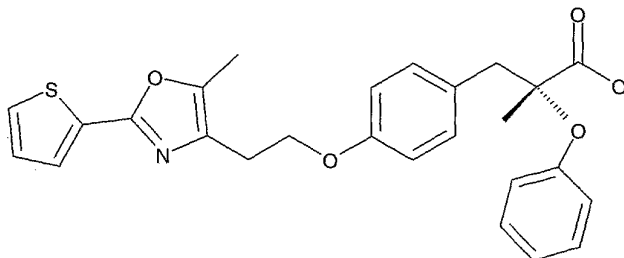


The title compound was then prepared from this phenoxy
 5 propionic acid ethyl ester, using the hydrolysis procedure
 of Example 1, Step E, to provide a white solid (88%). ¹H NMR
 (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.70 (d, 1H, J = 5.1), 7.57 (d, 1H, J
 = 3.5), 7.23 (t, 2H, J = 7.4), 7.15 (dd, 1H, J = 3.5, 5.1), 7.12
 (d, 2H, J = 8.6), 6.93 (dd, 1H, J = 7.4, 7.8), 6.83 (d, 2H, J
 10 = 8.6), 6.79 (d, 2H, J = 7.8), 4.14 (t, 2H, J = 6.6), 3.15 (d,
 1H, J = 13.7), 3.03 (d, 1H, J = 13.7), 2.87 (t, 2H, J = 6.6),
 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS [EI+] 464 (M+H)⁺, [EI-] 462
 (M-H)⁺ HPLC: T = 2.78 min, purity 99%.

15

Example 5

(R)-2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-
ethoxy]-phenyl)-2-phenoxypropionic acid



(R)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic

WO 02/16331

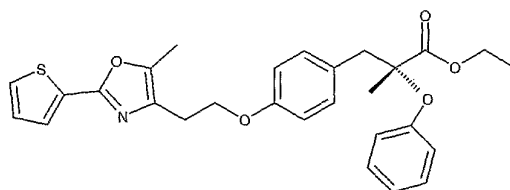
PCT/US01/22616

- 58 -

acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester were reacted, as described in Example 1, Step D, to provide (R)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown below, as

5 a colorless oil (54%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13, (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35

10 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 492 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 490 (M-H) $^+$.



The title compound was then prepared using the

15 hydrolysis procedure of Example 1, Step E, to provide a white solid (78%). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.70 (d, 1H, J =5.1), 7.57 (d, 1H, J =3.5), 7.23 (t, 2H, J =7.4), 7.15 (dd, 1H, J =3.5,5.1), 7.12 (d, 2H, J =8.6), 6.93 (dd, 1H, J =7.4, 7.8), 6.83 (d, 2H, J =8.6), 6.79 (d, 2H, J =7.8), 4.14

20 (t, 2H, J =6.6), 3.15 (d, 1H, J =13.7), 3.03 (d, 1H, J =13.7), 2.87 (t, 2H, J =6.6), 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS $[\text{EI}^+]$ 464 (M+H) $^+$, $[\text{EI}^-]$ 462 (M-H) $^+$.

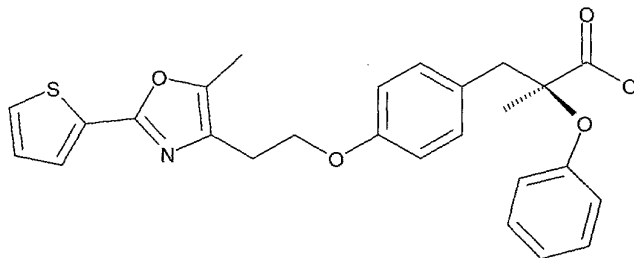
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 59 -

Example 6

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid



5

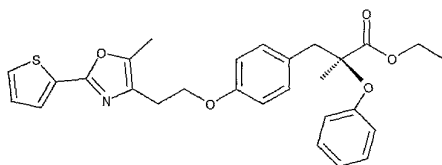
(S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester were reacted, as described in Example 1, Step D, to provide (S)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown below, as a colorless oil (48%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.13, (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.26 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (t, 3H). MS [EI+] 492 (M+H)⁺, [EI-] 490 (M-H)⁺.

15

WO 02/16331

PCT/US01/22616

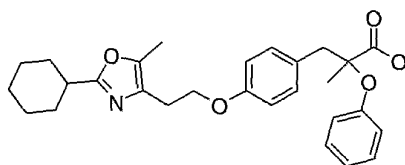
- 60 -



The title compound was then prepared using the hydrolysis procedure of Example 1, Step E, to provide a white solid (78%). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.70 (d, 1H, J = 5.1), 7.57 (d, 1H, J = 3.5), 7.23 (t, 2H, J = 7.4), 7.15 (dd, 1H, J = 3.5, 5.1), 7.12 (d, 2H, J = 8.6), 6.93 (dd, 1H, J = 7.4, 7.8), 6.83 (d, 2H, J = 8.6), 6.79 (d, 2H, J = 7.8), 4.14 (t, 2H, J = 6.6), 3.15 (d, 1H, J = 13.7), 3.03 (d, 1H, J = 13.7), 2.87 (t, 2H, J = 6.6), 2.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS [EI+] 464 (M+H)⁺, [EI-] 462 (M-H)⁺.

Example 7

2-Methyl-3-(4-(2-(5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenyl)-2-phenoxypropionic acid



15

The title compound, shown above, was synthesized as follows:

Step A

20 2-(Cyclohexanecarbonyl-amino)-succinic acid 4-benzyl ester

Benzyl L-aspartate (25.0 g, 0.109 moles), DI water (325 mL), acetone (25 mL), and Na₂CO₃ (41.1 g, 0.384 mol) were

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 61 -

combined and cooled to 8 °C. Cyclohexanecarbonyl chloride (16 mL, 0.120 mol) was added dropwise via addition funnel over 10 min. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for at least 90 min. Concentrated HCl (50 mL) was added to the slurry until the pH was $\leq$ 4.0 (pH paper). The mixture was stirred for an additional 45 min, and then filtered. The solid was rinsed with DI water (2x 25 mL) and dried under vacuum at 30 °C overnight to provide 34.3 g of crude amide. Further purification was not necessary.

Step B

3-(Cyclohexanecarbonyl-amino)-4-oxo-pentanoic acid benzyl ester

In a 2L flask, 2-(cyclohexanecarbonyl-amino)-succinic acid 4-benzyl ester (34.2 g, 0.102 moles), pyridine (155 mL) and acetic anhydride (127 mL) were combined. The reaction mixture was heated to 90 °C for 2 h and then cooled to ambient temperature. DI water (950 mL) was added slowly and the reaction mixture cooled to ambient temperature before adding conc. HCl (50 mL) to the slurry until the pH was $\leq$ 4.0 (pH paper). After stirring for 45 min, the solid was filtered, rinsed with DI water (2x 50 mL) and then dried under vacuum at 40 °C overnight to obtain 26.0 g of crude ketone. Further purification was not necessary.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 62 -

Step C

(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-acetic acid benzyl ester

Phosphorous oxychloride (22 mL, 0.235 moles, 3.0 eq) was added dropwise to a solution of 3-(cyclohexanecarbonyl-amino)-4-oxo-pentanoic acid benzyl ester (26.0 g, 0.078 moles) in DMF (330 mL). The mixture was heated to 90 °C for 30 min, and then cooled to ambient temperature before diluting by slowly adding DI water (600 mL, Caution, exothermic). The mixture was cooled to ambient temperature and extracted with MTBE (3x 150 mL). The combined organic phases were washed with DI water, brine (150 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to obtain 21.1 g as a brown oil. Further purification was not necessary.

15

Step D

(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-acetic acid

(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-acetic acid benzyl ester (23.8 g, 0.076 moles), 2B-3 ethanol (120 mL), DI water (95 mL) and KOH (10.0 g, 0.152 moles, 2 eq) were stirred at ambient temperature for 60 min or until HPLC showed disappearance of benzyl ester. The reaction mixture was concentrated and then conc. HCL was added to the oily residue until the pH = 1 (pH paper). The reaction mixture was partitioned with MTBE (100 mL) and then the organic layer was washed with DI water, brine (1x 120 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to obtain a brown semi-solid.

The brown semi-solid was dissolved in 5 % Na₂CO₃ (100 mL) and washed with MTBE (3x 100 mL). The combined organic phases were back-extracted with 5 % Na₂CO₃ (1x 50 mL). The combined aqueous layers were acidified to pH=1 with conc. HCl and extracted with MTBE (3x 50 mL). The combined

WO 02/16331

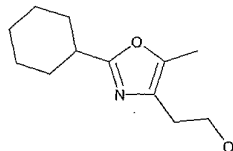
PCT/US01/22616

- 63 -

organic phases were washed with brine (1x 50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to obtain 9.5 g of acid. The ^1H NMR showed < 1 % benzyl alcohol.

5

Step B

2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethanol

BH_3 -THF complex (96 mL, 0.096 moles, 2.3 eq) was added dropwise via addition funnel to a solution of (2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-acetic acid (9.4 g, 0.041 moles) in THF (45 mL) over 50 min. The reaction mixture was stirred for 3 h, and then quenched with MeOH (30 mL). After heating at 60 °C for 2 h, the reaction mixture was cooled to ambient temperature, concentrated and the residue dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL). The organic phase was washed with 1N NaOH and brine (1x 50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to obtain 7.80 g of a yellow oil. The ^1H NMR was consistent with desired product. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (tt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.17 (m, 4H); MS (EI+) 210.1 (M+H), 232.1 (M+H+Na).

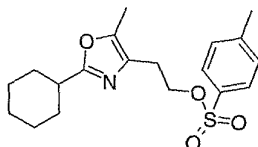
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 64 -

Step F

Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-
yl)-ethyl ester



- 5 A solution of 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethanol (8.7 g, 41.6 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL) at ambient temperature was treated with pyridine (12 mL, 150 mmol), 4-dimethylamino pyridine (DMAP) (1.6 g, 13.1 mmol), and tosyl anhydride (25.3 g, 77.5 mmol). After 18 h, the reaction
- 10 mixture was partitioned with vigorous stirring between CH_2Cl_2 and 1N HCl. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and then combined organic phases were washed with brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by Biotage chromatography (40 L, 25%
- 15 EtOAc/hexanes) to provide the product (9.8 g, 65%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (tt, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74 (dt, J = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.67-
- 20 1.62 (m, 1H), 1.41 (qd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.17 (m, 4H); MS (EI+) 364.1 (M+H).

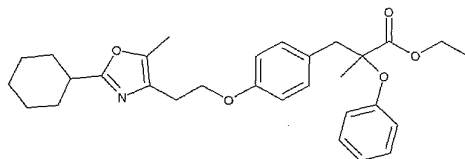
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 65 -

Step G

2-Methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenyl)-2-phenoxypropionic acid ethyl ester



- 5 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (300 mg, 1.0 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (386 mg, 1.06 mmol) and Cs_2CO_3 (423 mg, 1.3 mmol) were combined in anhydrous DMF (7 mL) and stirred for 16 h at 55 °C under an atmosphere of nitrogen. The mixture was then cooled, diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with water and brine. The organic layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to a viscous yellow oil. The residue was purified by flash column chromatography (100 g silica, 60x15mL)
- 10 fractions, gradient elution 0-20% ethyl acetate in hexanes) to provide the ethyl ether compound as a colorless oil (177 mg, 28%).

Step H

20 2-Methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenyl)-2-phenoxypropionic acid

The title compound was produced as follows.

- 2-Methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenyl)-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (175 mg, 3.6 mmol) in MeOH (7 mL) was treated with 2N NaOH (7 mL) and warmed to 55 °C. After 18 h, the mixture was concentrated
- 25

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 66 -

under reduced pressure and then acidified with 5N HCl to a pH of 1. The solution was extracted with EtOAc and then the organic phases dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to a white foam (157 mg, 88%): ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.3$, 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (m, 2H). MS [EI+] 464 (M+H) $^+$, [EI-] 462 (M-H) $^+$. HPLC: T= 2.98 min, purity 94%.

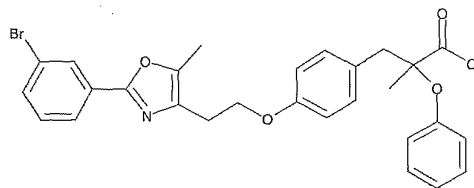
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 67 -

Example 8

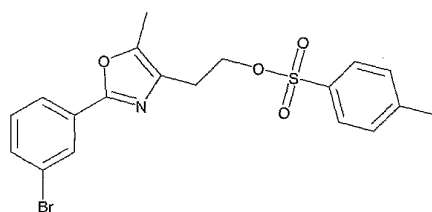
3-(4-(2-(2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy)phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid



5

Step A

Toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester



- 10 To a solution of 2-(3-bromophenyl)-5-methyl-4-oxazole ethanol (3.27 g, 11.6 mmol) in CH_2Cl_2 (46 mL) at rt under N_2 was added pyridine (3.28 mL) and DMAP (0.43 g, 3.48 mmol) followed by portionwise addition of tosyl anhydride (4.54 g, 13.9 mmol). The reaction exothermed to 32 °C and was
- 15 stirred 2 h before 1N HCl (50 mL) was added. The mixture was stirred vigorously 15 min, and then the organic phase was dried (MgSO_4) and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography

WO 02/16331

PCT/US01/22616

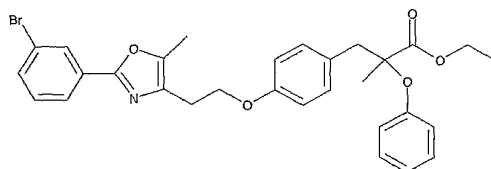
- 68 -

(40 mL SiO₂, 50% EtOAc/hexanes) to provide toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester (4.58 g, 91%) as a white powder: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); MS (EI) 437.0 (M + H)⁺.

10

Step B

3-(4-(2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy)phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester



15

This compound was prepared according to the procedure in Example 1, part D, using 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (551.5 mg, 1.84 mmol) and toluene-4-sulfonic acid 2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethyl ester (1.04g, 2.39 mmol): R_f = 0.54 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 14.0 Hz, 1H),

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 69 -

2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (EI) = 564.2 (M + H)⁺.

Step C

5 3-(4-{2-[2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid

The title compound was prepared according to the procedure in Example 1, Step E, using 3-(4-{2-[2-(3-bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (52 mg, 0.092 mmol): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (EI) 536.1 (M + H)⁺, 535.1 (M - H)⁻.

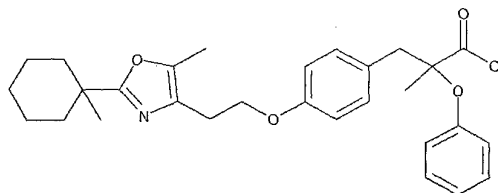
WO 02/16331

PCT/US01/22616

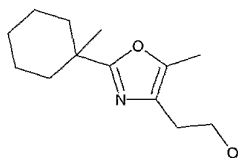
- 70 -

Example 9

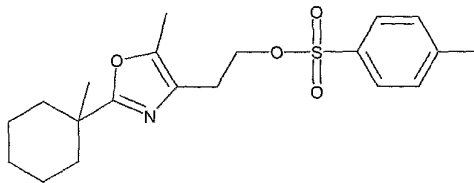
2-Methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy)phenyl)-2-phenoxypropionic acid



- 5 In this synthesis, the following chemical intermediates and title compound were sequentially formed by the procedure of Example 7 using 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethanol, shown below.



- 10 Toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethyl ester, shown below:



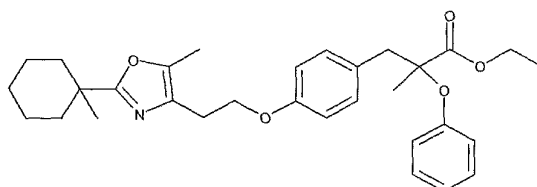
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 71 -

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.61-2.02 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.19 (s, 3H); MS (EI) 378.2 ($M + H$) $^+$.

5 2-Methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy)phenyl)-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown below:



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 4H), 4.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (broad m, 2H), 1.56-1.24 (v. broad m, 14H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (EI) 506.3 ($M + H$) $^+$, 528.3 ($M + \text{Na}$) $^+$.

The title compound, 2-methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy)phenyl)-2-phenoxypropionic acid: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 11H), 1.16 (s, 3H); MS (EI) 25 478.3 ($M + H$) $^+$, 476.3 ($M - H$) $^-$.

WO 02/16331

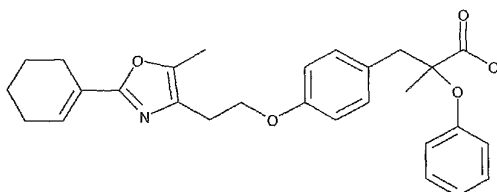
PCT/US01/22616

- 72 -

Example 10

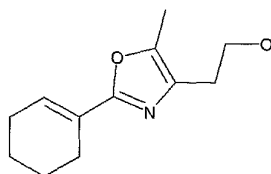
3-(4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid

5



In this synthesis, the following chemical intermediates and the title compound were sequentially prepared by the procedure of Example 7 using 2-(2-cyclohex-1-enyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethanol, shown below.

10



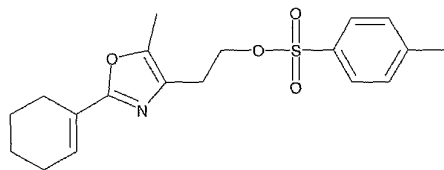
Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl ester, shown below: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H) 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.20 (m, 8H), 1.72-1.63 (m, 6H); MS (EI) 362.2 (M + H)⁺.

15

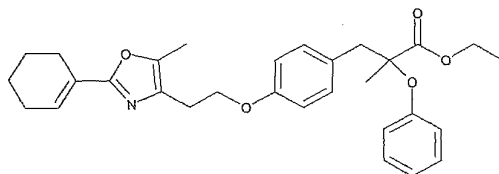
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 73 -



3-{4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester, shown
5 below:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.19 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.20 (q, 10 J = 7.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) 490.3 (M + H)⁺, 512.3 (M + Na)⁺.

15 The title compound, 3-{4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H),
20 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.04

WO 02/16331

PCT/US01/22616

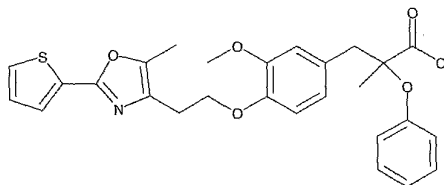
- 74 -

(d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (bs, 2H) 2.23 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 3H); MS (EI) 462.2 ($M + H$)⁺, 460.3 ($M - H$)⁻.

5

Example 11

3-{3-Methoxy-4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionic acid



Step A

10 3-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-phenoxypropionic acid

A stirred solution of LDA in cyclohexane (1.5 M) was cooled to -20 °C, to which a solution of 2-phenoxypropionic acid (10 g, 60.2 mmol) in THF (80.3 mL) was slowly added, keeping the temperature below -10 °C. The resulting dianion solution was stirred for 15 min, then a solution of 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehyde (14.58 g, 60.2 mmol) in THF (80.3 mL) was added over 1 h, maintaining temperature below -10 °C. Fifteen minutes after completion of aldehyde addition, the reaction mixture was poured onto ice water (200 mL), and extracted using 1:2 Et₂O:hexane (500 mL). The aqueous layer was isolated, extracted again with 1:2 Et₂O:hexane (240 mL), then acidified with concentrated HCl until pH = 3. The product acid was extracted into EtOAc (2 x 165 mL), which was dried over Na₂SO₄ and concentrated to

WO 02/16331

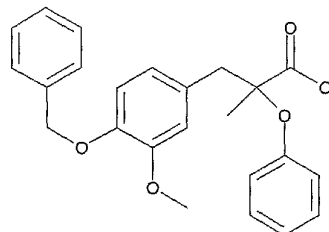
PCT/US01/22616

- 75 -

an orange paste (16.5 g crude, 67%): MS (EI) 426.2 ($M + NH_4^+$), 407.2 ($M - H$)⁻.

Step B

5 3-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid



A stirred solution of Et_3SiH (8.67 mL, 54.3 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) was treated with $BF_3 \cdot Et_2O$ (6.8 mL, 54.3 mmol).
 10 3-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-phenoxypropionic acid (7.39g, 18.1 mmol) in CH_2Cl_2 (90.5 mL) was then added dropwise via addition funnel, maintaining temperature below $-7^\circ C$. After the addition was complete, the reaction was stirred for 1.5 h at $-10^\circ C$, then quenched
 15 with 1 M NaOH (18.1 mL) and diluted with H_2O (12 mL). 1N HCl was used to adjust pH to 4, followed by separation of layers. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), and combined organic layers were washed first with 1N HCl (15 mL), then H_2O (15 mL), followed by drying over Na_2SO_4
 20 and concentration to a gummy orange solid (6.86 g, 97%): MS (EI) 410.2 ($M + NH_4^+$), 391.3 ($M - H$)⁻.

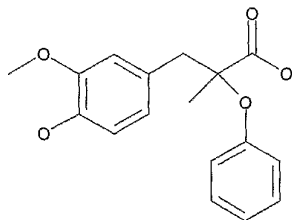
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 76 -

Step C

3-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methyl-2-
phenoxypropionic acid



- 5 A solution of 3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-
2-phenoxypropionic acid (6.86 g, 17.5 mmol) in EtOH (175
mL) was added to 5% Pd/C (186 mg, 10 wt %). The mixture was
purged first with nitrogen, then with H₂, which was then
applied at 45 p.s.i. for 2 h. Pd/C was subsequently filtered
10 off through celite, and the filtrate was concentrated to a
crude oil (5.42 g, in excess of theory). MS (EI) 301.2 (M -
H)⁺.

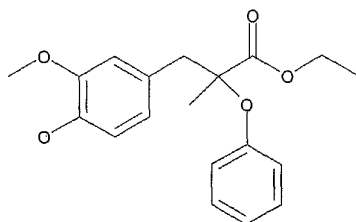
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 77 -

Step D

3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic
acid ethyl ester



- 5 A solution of 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid (4.56 g, 15.08 mmol) in EtOH (150 mL) was treated with SOCl₂ and heated at 75 °C for 14 h, then cooled to rt and partitioned between EtOAc (300 mL) and H₂O (400 mL). The aqueous layer was removed and back-
- 10 extracted with EtOAc (100 mL). Combined organic phases were washed with 10% Na₂CO₃, which was isolated and back-extracted with EtOAc (100 mL). Combined organic phases were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, concentrated, and purified by column chromatography (200 g SiO₂, 1:4
- 15 EtOAc:hexanes) to provide a colorless oil, which developed a green color over a 24-hour period. The material was taken up in EtOAc and filtered through celite, then concentrated to yield a colorless oil (1.99 g, 40 %): R_f=0.40 in 1:4 EtOAc:hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.55(m, 1H),
- 20 7.25-7.21 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H) 6.84-6.79 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 14 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 78 -

Step E

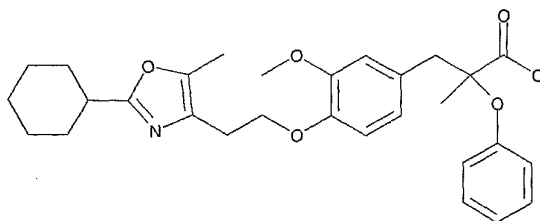
3-(3-methoxy-4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid

The title compound was prepared from 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethyl tosylate and 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester according to the parallel synthesis procedure (A). MS (EI) 494.4 (M + H)⁺.

10

Example 12

3-(4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid



The title compound was prepared by Standard Procedure (A), using 2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethyl tosylate. MS (EI) 494.0 (M + H)⁺.

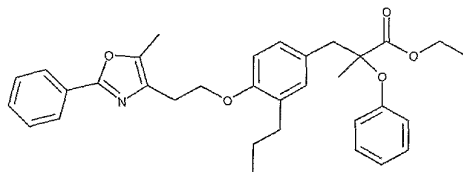
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 79 -

Example 13

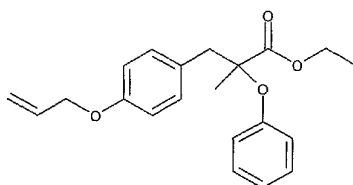
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



5

Step A

3-(4-Allyloxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



10

A solution of 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (500 mg, 1.67 mmol) in methyl ethyl ketone (6 mL) was treated with allyl bromide (232 mg, 1.92 mmol, 0.17 mL) and potassium carbonate (311 mg, 2.25 mmol) and then heated to reflux. After 18 h, the mixture was cooled to ambient temperature and then partitioned between EtOAc and water. The aqueous phase was extracted with EtOAc and then the organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (100 mL SiO₂,

20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

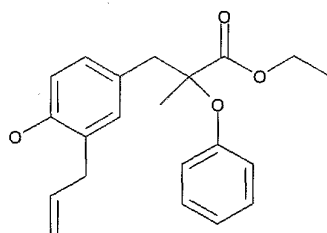
- 80 -

hexanes to 10% EtOAc/hexanes) to provide the desired product (478 mg, 84%) as a clear, colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.05 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 10.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (A of AB, $J = 14$ Hz, 1H), 3.11 (B of AB, $J = 14$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

10

Step B

3-(3-Allyl-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



15 A solution of 3-(4-allyloxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (475 mg, 1.39 mmol) in dimethylaniline (1.5 mL) was heated at reflux for 18 h. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and 1N H_2SO_4 . The organic phase was dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (100 mL SiO_2 , hexanes to 30% EtOAc/hexanes) to provide the desired product (343 mg, 72%) as a pale yellow oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.83 (d, $J =$

20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

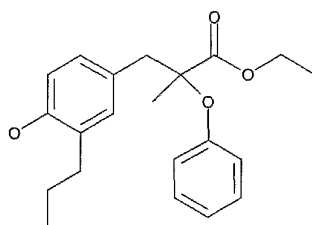
- 81 -

8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.25 (A of AB, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.10 (B of AB, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

5

Step C

3-(4-Hydroxy-3-propylphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



10 A solution of 3-(3-allyl-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (330 mg, 0.97 mmol) in absolute EtOH (5 mL) was treated with 5% Pd/C and then the mixture was evacuated three times with N_2 . The reaction mixture was hydrogenated at 1 atm with an H_2 -filled balloon for 24 h before filtering the mixture over celite and rinsing with EtOH. The product was used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.99-6.95 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.24 (A of AB, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.08 (B of AB, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.62 (sextet, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

15

20

WO 02/16331

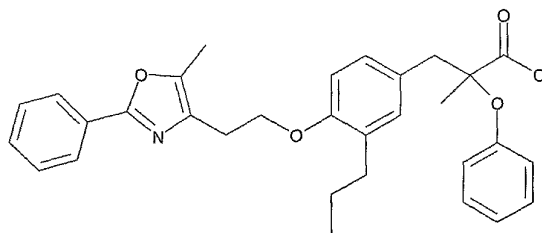
PCT/US01/22616

- 82 -

Step D

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester

5



A solution of 3-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (266 mg, 1.0 mmol) in DMF (10 mL) was treated with cesium carbonate (407 mg, 1.25 mmol) and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester and then heated at 55 °C for 18 h. After cooling to ambient temperature, the mixture was partitioned between EtOAc and water. The aqueous phase was extracted with EtOAc and then the organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (100 mL SiO₂, hexanes to 30% EtOAc/hexanes) to provide the desired product (315 mg, 60%) as a clear, colorless oil: MS (EI) 528.3 (M + H)⁺.

20

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 83 -

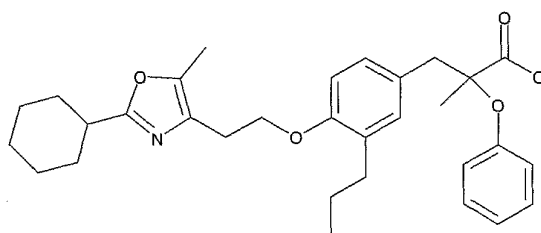
Step E

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

A solution of 3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester in EtOH (1.5 mL) was treated with 5 N NaOH (140 μ L) and then warmed to 65 °C. After 18 h, the mixture was acidified to pH = 1 with 5 N HCl. The mixture was extracted with EtOAc and then the combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to yield the title product. MS (EI) 500.2 (M + H)⁺; LC RT = 3.22 min (>99% pure).

Example 14

15 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid

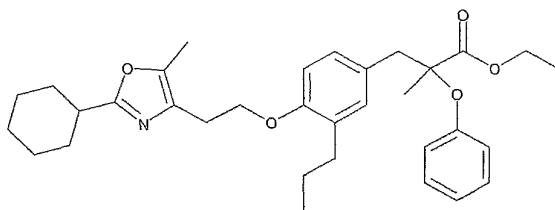


The title compound, and its corresponding ester: MS (EI) 534.3 (M + H)⁺ shown below, were synthesized according to the procedure of Example 13, Steps D and E, respectively from toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester, and then purified by LC/MS: MS (EI) 506.2 (M + H)⁺; LC RT = 3.11 min (>85% pure).

WO 02/16331

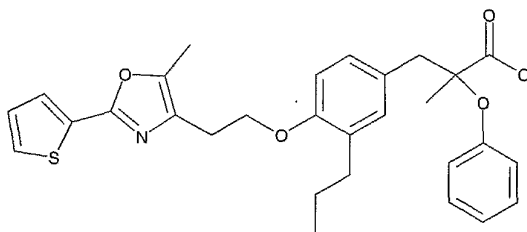
PCT/US01/22616

- 84 -



Example 15

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid



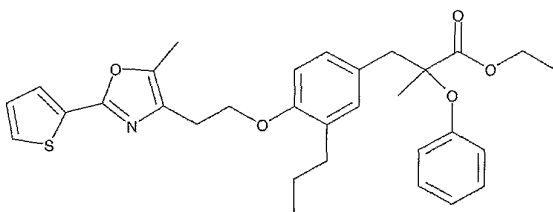
5

The title compound, and its corresponding ester: MS (EI) 534.2 (M + H)⁺ shown below, were synthesized according to the procedure of Example 13, Steps D and E, respectively from toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester, and then purified by LC/MS: 10 MS (EI) 506.1 (M + H)⁺; LC RT = 3.12 min (>99% pure).

WO 02/16331

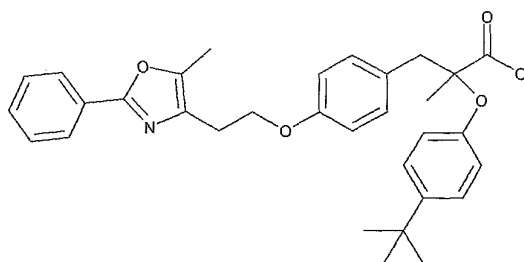
PCT/US01/22616

- 85 -



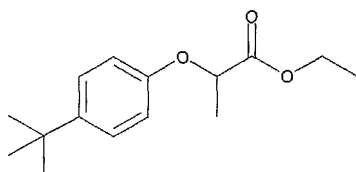
Example 16

3-[4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid



Step A

2-(4-tert-Butyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester



10

WO 02/16331

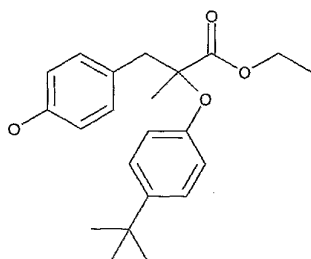
PCT/US01/22616

- 86 -

4-*t*-Butylphenol (7.52 g, 50 mmol) in anhydrous DMF (40 mL) was added dropwise to NaH (2.2 g, 55 mmol, 60% w/w in mineral oil) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen. After
 5 five min, ethyl 2-bromopropionate (6.49 mL, 50 mmol, $d=1.394$) was added rapidly dropwise and the resultant mixture was allowed to stir for 18 h, gradually warming to ambient temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (300 mL) and extracted twice with water and
 10 once with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to produce a colorless oil (12.5 g, 100%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, 2H, $J=5.5$), 6.80 (d, 2H, $J=5.5$), 4.70 (q, 1H, $J=6.6$), 4.22 (q, 2H, $J=7.1$), 1.59 (d, 3H, $J=6.6$), 1.28 (s, 9H), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$). MS
 15 [EI+] 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 268 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Step B

2-(4-*tert*-Butyl-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester



20

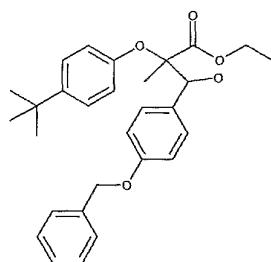
A solution of LDA (12.7 mL, 19.1 mmol, 1.5M in cyclohexane) was cooled to -78 °C in a dry ice/acetone bath and then added to a solution of 2-(4-*tert*-butyl-phenoxy)-

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 87 -

propionic acid ethyl ester in anhydrous THF (20 mL) also cooled to -78 °C under an atmosphere of nitrogen. After five min, 4-benzyloxybenzaldehyde (3.69 g, 17.4 mmol) was added in one portion. After stirring for 10 min, the reaction mixture was quenched with saturated solution of aqueous NH₄Cl (10 mL) and the mixture allowed to warm to ambient temperature. The biphasic mixture was diluted with ether (100 mL) and partitioned, and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (600 g silica, 25x200mL fractions, gradient elution 0-20% ethyl acetate in hexanes) to provide a colorless oil (3.46 g, 58%) as a mixture of inseparable diastereomers of 3-(4-benzyloxy-phenyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester which was used without further characterization or purification.



3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester (3.46 g, 7.5 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (50 mL) was cooled to 0 °C and treated with pyridine (6.0 mL, 75 mmol, d=0.978). Trifluoroacetic anhydride (2.11 mL, 15 mmol, d=1.487) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 88 -

gradually warming to ambient temperature. The solution was washed twice with 1N HCl and the organic layer dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to produce 3-(4-benzyloxyphenyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-

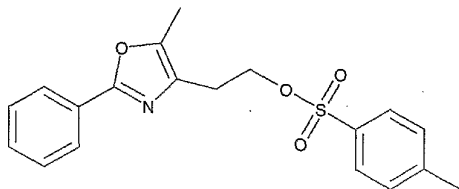
- 5 trifluoroacetoxy-2-methylpropionic acid ethyl ester which was used without characterization.

- The material was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and treated with 10% palladium on carbon (1.5 g), and stirred under an atmosphere of hydrogen for 48 h. The suspension was filtered through celite and concentrated in vacuo to a golden oil. The residue was purified by flash column chromatography (200 g silica, 30x20mL fractions, 2% ethyl acetate in CHCl₃) to provide the title compound as a colorless oil (1.06 g, two steps 40%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (d, 2H, J=8.6), 7.12 (d, 2H, J=8.6), 4.19 (q, 1H, J=7.1), 3.24 (d, 1H, J=12.3), 3.11 (d, 1H, J=12.3), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (t, J=7.1). MS [EI+] 357 (M+H)⁺, [EI-] 355 (M-H)⁺.

20

Step C

3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid



- The title compound was prepared using the representative Standard Procedure (A) from 3-(4-
- 25

WO 02/16331

PCT/US01/22616

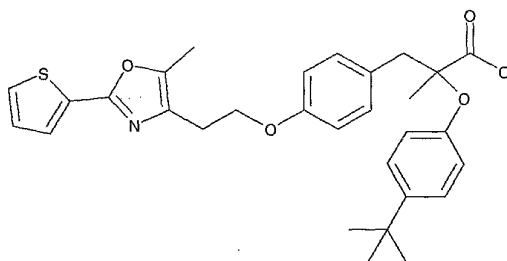
- 89 -

hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl)-oxazol-4-yl)-ethyl ester to produce a white solid (17%). MS [EI+] 514 (M+H)⁺, [EI-] 512 (M-H)⁺.

5

Example 17

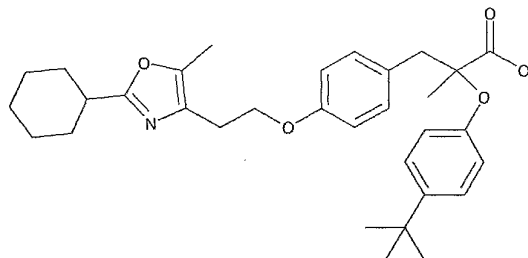
2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid



10 The title compound was prepared, according to the procedure of Example 16, Step C, using 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester to produce a white solid (19%). MS
15 [EI+] 520 (M+H)⁺, [EI-] 518 (M-H)⁺.

Example 18

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-cyclohexyl]-oxazol-4-yl}-ethoxy)-phenyl)-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid



5

The title compound was prepared, according to the procedure of Example 16, Step C, using 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-cyclohexyl)-oxazol-4-yl)-ethyl ester to produce a white solid (18%). MS [EI+] 520 (M+H)⁺, [EI-] 518 (M-H)⁺

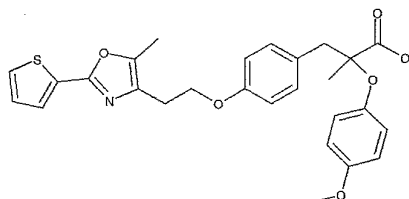
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 91 -

Example 19

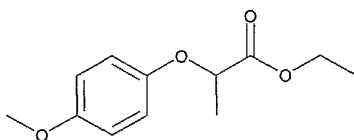
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid



5

Step A

2-(4-Methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester



- 10 4-Methoxyphenol (3.29 g, 26.5 mmol), K_2CO_3 (7.32 g, 53 mmol), and ethyl 2-bromopropionate (4.8 g, 26.5 mmol) were combined in anhydrous DMF (50 mL) and stirred at 90 °C under an atmosphere of nitrogen. After 16 h, the DMF was removed in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate (100
- 15 mL) and washed twice with water and once with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to produce a golden oil (4.8 g, 81%) ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (d, 2H, $J=7.9$), 6.73 (d, 2H, $J=7.9$), 4.58 (q, 1H, $J=6.1$), 4.14 (q, 2H, $J=7.2$), 3.69 (s, 3H), 1.52 (d, 3H,

WO 02/16331

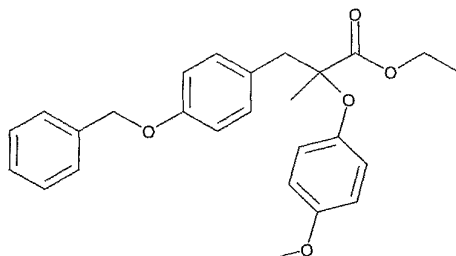
PCT/US01/22616

- 92 -

$J=6.1$), 1.19 (t, 3H, $J=7.2$). MS [EI+] 225 ($M+H$)⁺, [EI-] 223 ($M-H$)⁺.

Step B

5 2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methylpropionic
acid ethyl ester



A solution of 2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester in anhydrous THF (20 mL) was cooled to -78 °C under
 10 nitrogen and then treated with dropwise addition of LDA
 (13.4 mL, 20 mmol, 1.5M in cyclohexane) at a rate slow
 enough to keep the temperature below -70 °C. After 30 min,
 4-benzyloxybenzaldehyde (3.88 g, 18.3 mmol) in anhydrous THF
 was added slowly dropwise in the fashion previously
 15 described. After stirring for 30 min, the reaction mixture
 was quenched with saturated solution of aqueous NH_4Cl (20
 mL) and the mixture was warmed to ambient temperature. The
 biphasic mixture was diluted with ether (100 mL) and
 partitioned, and the organic layer was washed with brine,
 20 dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was
 purified by flash column chromatography (500 g silica,
 40x125mL fractions, gradient elution 0-20% ethyl acetate in
 hexanes) to provide a colorless oil (3.97 g, 50%) as a

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 93 -

mixture of inseparable diastereomers of 3-(4-benzyloxy-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester which was used without further characterization or purification. $R_f=0.28$ in 4:1

5 hexanes:ethyl acetate.

3-(4-Benzyloxyphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionic acid ethyl ester (2.15 g, 4.9 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (30 mL) was cooled to 0 °C and treated with $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.91 mL, 7.4 mmol, $d=1.154$) and triethylsilane (1.18 mL, 7.4 mmol, $d=0.728$). The mixture was stirred for 2 h, gradually warming to ambient temperature. Saturated aqueous Na_2CO_3 (15 mL) was added and the mixture was stirred vigorously. The solution was partitioned and the organic layer was washed twice with water and brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo to produce 3-(4-benzyloxy-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester as a colorless oil (428 mg, 21%). $R_f=0.36$ in 4:1 hexanes:ethyl acetate ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (t, 2H, $J=7.1$), 7.35 (d, 2H, $J=7.1$), 7.34 (t, 1H, $J=7.0$), 7.18 (d, 2H, 8.6), 6.91 (d, 2H, $J=6.6$), 6.79 (d, 2H, 8.6), 6.74 (d, 2H, $J=6.6$), 5.05 (s, 2H), 4.21 (q, 1H, $J=7.1$), 3.75 (s, 3H), 3.23 (d, 1H, $J=13.7$), 3.10 (d, 1H, $J=13.7$), 1.31 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$). MS [EI+] 438 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, [EI-] 419 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

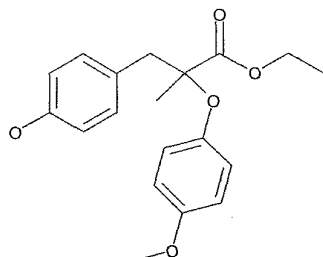
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 94 -

Step C

2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic
acid ethyl ester



- 5 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpropionic acid ethyl ester (428 mg, 1.0 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) and treated with 5% palladium on carbon (200 mg), and stirred under an atmosphere of hydrogen for 16 h. The suspension was filtered through
- 10 celite and concentrated in vacuo to provide a colorless oil. (257 mg, 76%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, 2H, $J=8.6$), 6.73 (d, 2H, $J=6.6$), 6.72 (d, 2H, $J=8.6$), 6.69 (t, 1H, $J=6.6$), 4.16 (q, 1H, $J=7.4$), 3.68 (s, 3H), 3.14 (d, 1H, $J=13.7$), 3.01 (d, 1H, $J=13.7$), 1.23 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.4$). MS $[\text{EI}^+]$ 331 $(\text{M}+\text{H})^+$, 348 $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, $[\text{EI}^-]$ 329 $(\text{M}-\text{H})^+$.
- 15 2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester (515821) (approx. 2.5 g) prepared in the same manner was purified by chiral chromatography to provide the individual enantiomers
- 20 (Chiracel OD, 8 x 29 cm, 5% IPA/heptane, 275 nm; (S)-isomer: 1.09 g, 97.4% ee, (R)-isomer: 1.01 g, >99% ee).

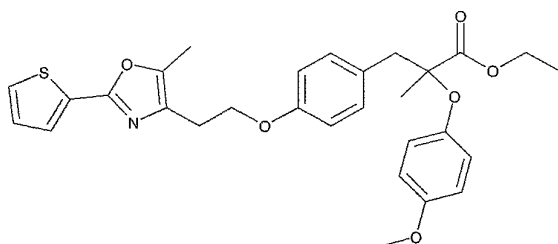
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 95 -

Step D

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester



5

Prepared from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester to produce a colorless oil (86%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, 1H, $J=3.5$), 7.36 (d, 1H, $J=5.1$), 7.15 (d, 2H, $J=8.6$), 7.07 (dd, 1H, $J=5.1, 3.5$), 6.81 (d, 2H, $J=6.6$), 6.78 (d, 2H, $J=8.6$), 6.71 (d, 2H, $J=6.6$), 4.21 (q, 2H, $J=7.2$), 4.20 (t, 2H, $J=6.4$), 3.74 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, $J=13.7$), 3.08 (d, 1H, $J=13.7$), 2.95 (t, 2H, $J=6.4$), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$). MS $[\text{EI}^+]$ 522 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Step E

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid

The title compound was prepared from 2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester using the

WO 02/16331

PCT/US01/22616

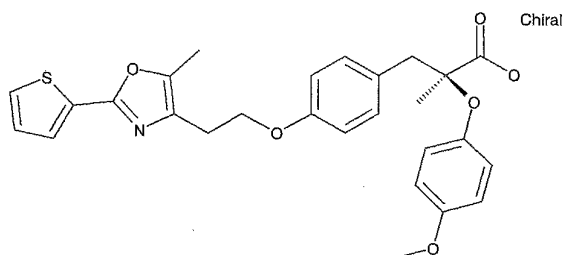
- 96 -

hydrolysis procedure of Example 1, Step E, to provide a white solid (63%). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.70 (d, 1H, $J=4.8$), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$), 7.15 (dd, 1H, $J=4.8, 3.9$), 7.10 (d, 2H, $J=8.6$), 6.83 (d, 2H, $J=8.6$), 6.76 (d, 2H, $J=9.0$), 5 6.71 (d, 2H, $J=9.0$), 4.12 (t, 2H, $J=6.4$), 3.65 (s, 3H), 3.07 (d, 1H, $J=13.7$), 3.06 (d, 1H, $J=13.7$), 2.86 (t, 2H, $J=6.4$), 2.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS [EI+] 494 (M+H) $^+$, [EI-] 492 (M-H).

10

Example 20

(S)-2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid



WO 02/16331

PCT/US01/22616

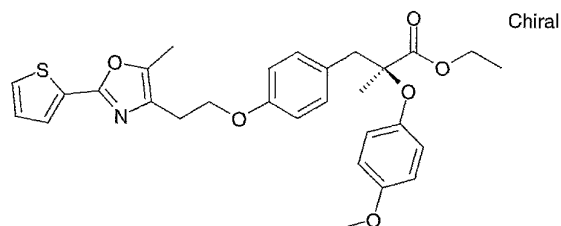
- 97 -

Step A

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester

5

ester



The title compound was prepared from (S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester to produce a colorless oil (32%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 1H, J=3.5), 7.36 (d, 1H, J=5.1), 7.15 (d, 2H, J=8.6), 7.07 (dd, 1H, J=5.1, 3.5), 6.81 (d, 2H, J=6.6), 6.78 (d, 2H, J=8.6), 6.71 (d, 2H, J=6.6), 4.21 (q, 2H, J=7.2), 4.20 (t, 2H, J=6.4), 3.74 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, J=13.7), 3.08 (d, 1H, J=13.7), 2.95 (t, 2H, J=6.4), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J=7.2). MS [EI+] 522 (M+H)⁺.

20

Step B

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid

The title compound was prepared from (S)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionic acid ethyl ester, according to the procedure of Example 19, Step E, to provide a sticky

25

WO 02/16331

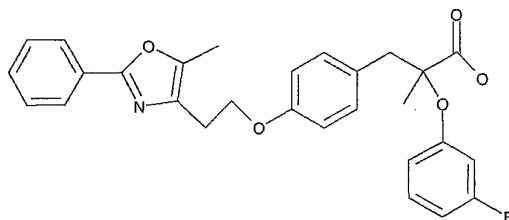
PCT/US01/22616

- 98 -

white solid (83%). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.70 (d, 1H, $J=4.8$), 7.57 (d, 1H, $J=3.9$), 7.15 (dd, 1H, $J=4.8, 3.9$), 7.10 (d, 2H, $J=8.6$), 6.83 (d, 2H, $J=8.6$), 6.76 (d, 2H, $J=9.0$), 6.71 (d, 2H, $J=9.0$), 4.12 (t, 2H, $J=6.4$), 3.65 (s, 3H), 3.07 (d, 1H, $J=13.7$), 3.06 (d, 1H, $J=13.7$), 2.86 (t, 2H, $J=6.4$), 2.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS [EI+] 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, [EI-] 492 ($\text{M}-\text{H}$).

Example 21

10 2-(3-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



2-(3-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid was obtained from 2-(3-fluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester by the Standard Procedure (B). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.76-6.61 (m, 3H), 4.20 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ 476.1873, found 476.1869.

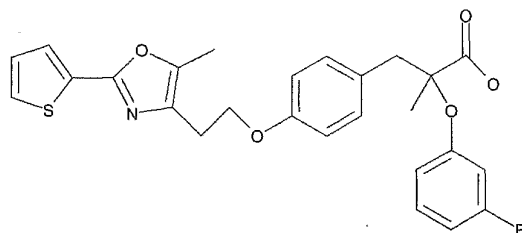
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 99 -

Example 22

2-(3-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(3-fluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester according to the method of
- Example 21. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, 1H, $J = 3.5$ Hz, 1.17 Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 1.17 Hz), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 3.91 Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.75-6.62 (m, 3H), 4.17 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). HRMS (ES^+)
- 15 m/z exact mass calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_5\text{S}$ 482.1437, found 482.1454.

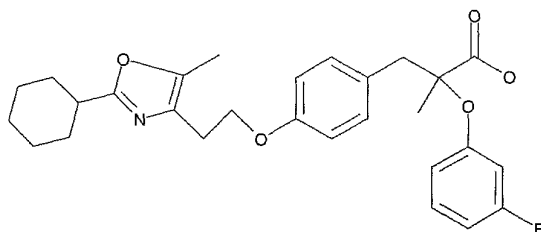
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 100 -

Example 23

2-(3-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 2-(3-fluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester according to the method of Example

10 21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.50-7.27 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 6.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.72-6.58 (m, 3H), 4.14 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.08 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z mass calcd for C₃₄H₃₁FO₅ 552.21, found 552.2.

15

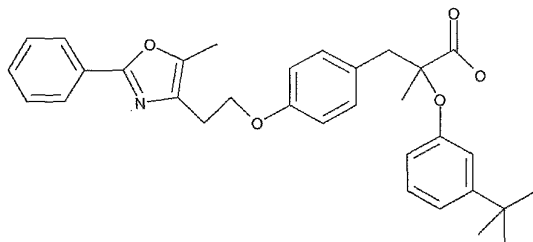
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 101 -

Example 24

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



5

2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid was obtained from 2-(3-tert-butyl-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester by the Standard

- 10 Procedure (B). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.16 (m, 3H), 7.08 (dt, 1H, $J = 7.0$ Hz, 0.8 Hz), 7.92 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.72-6.99 (m, 1H), 4.21 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.39 (s, 3H), 1.43 (s, 3H),
- 15 1.25 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ 514.2593, found 514.2622.

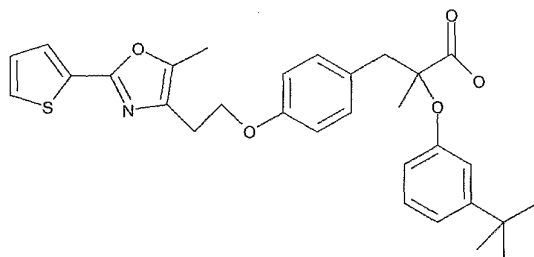
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 102 -

Example 25

2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 2-(3-tert-butyl-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure of Example 24.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (dd, 1H, $J = 3.91$ Hz, 1.17 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 5.09$ Hz, 1.17 Hz), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.89 (t, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.60$ Hz, 2.74 Hz), 4.19 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}$ 520.2157, found 520.2182.

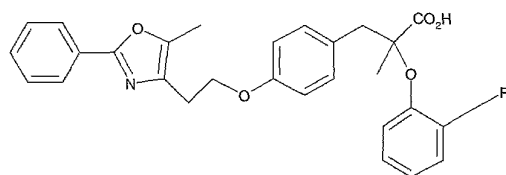
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 103 -

Example 26

2-(2-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



5

2-(2-Fluorophenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid was prepared from 2-(2-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester by the parallel synthesis

10 method (B). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, 2H, $J = 7.43$ Hz, 2.35 Hz), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.99$ Hz), 7.12-6.95 (m, 4H), 6.84 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES $^+$) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ 476.1873, found 476.1858.

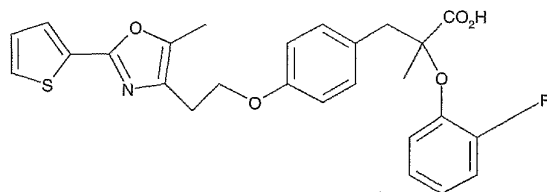
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 104 -

Example 27

2-(2-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(2-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure of Example 26. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, 1H, J = 3.52
- 10 Hz, 1.17 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 5.08 Hz, 1.17 Hz), 7.21 (d, 3H, J = 8.60 Hz), 7.12-6.95 (m, 3H), 6.83 (d, 3H, J = 8.60 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.27 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.17 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for
- 15 C₂₆H₂₅FNO₅S 482.1437, found 482.1454.

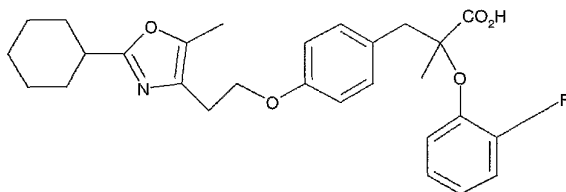
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 105 -

Example 28

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(2-fluoro-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



5

The title compound was prepared from 2-(2-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure of Example

- 10 26. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.26 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.19 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, J = 10.95 Hz), 1.81 (d, 2H, J = 12.90 Hz), 1.70 (d, 1H, J = 12.90 Hz), 1.85 (q, 2H, J = 11.73 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.39-1.23 (m, 3H). HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₃FO₅ 482.2343, found 482.2349.

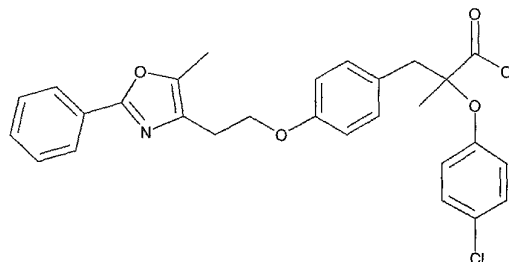
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 106 -

Example 29

2-(4-Chloro-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



5 2-(4-Chlorophenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid was obtained from 2-(4-chlorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester by the Standard Procedure (B). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.45 (d, 10 3H, J = 6.65 Hz), 7.17 (t, 4H, J = 7.43 Hz), 6.82 (dd, 4H, J = 8.60 Hz, 2.74 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.23 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z mass calcd for C₂₈H₂₇ClNO₅ 492.16, found 492.2.

15

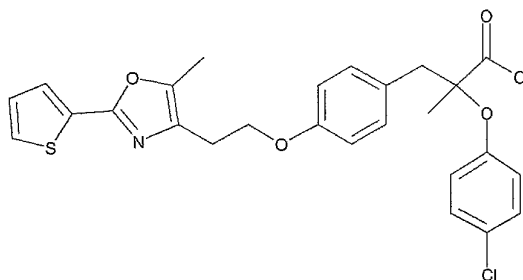
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 107 -

Example 30

2-(4-Chlorophenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-chlorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure of Example 29. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, J = 4.30 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 4.30 Hz), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.60 Hz, 3.91 Hz), 6.83 (t, 4H, J = 8.60 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.23 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z mass calcd for C₂₆H₂₅ClNO₅S
- 10 498.12, found 498.1.
- 15

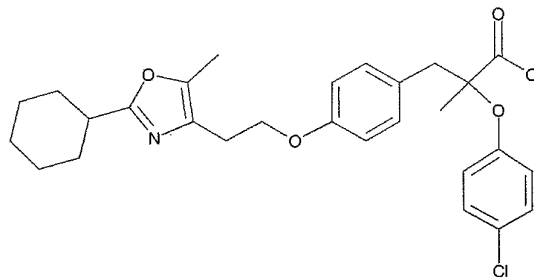
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 108 -

Example 31

2-(4-Chlorophenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-chlorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure of Example
29. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.21 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.05 (d, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.80 (d, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.55 (q, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.40 (s, 3H), 1.37-1.20 (m, 4H). MS (ES $^+$) m/z mass calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5$ 498.21, found 498.2.
- 10
- 15

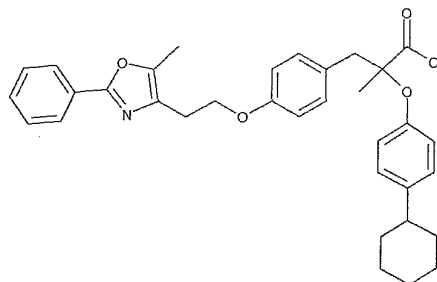
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 109 -

Example 32

2-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 2-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid was obtained from 2-(4-cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester by the Standard Procedure (B). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.98 (m, 2H), 7.45 (t, 3H, J = 2.80 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 7.90 Hz), 6.82 (d, 4H, J = 8.60 Hz), 4.21 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.22 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.40 (s, 4H), 1.83-1.71 (m, 5H), 1.40 (s, 3H), 1.38-1.16 (m, 6H). MS (ES⁺) m/z mass calcd for C₃₄H₃₉NO₅ 540.28, found
- 10
- 15 540.3.

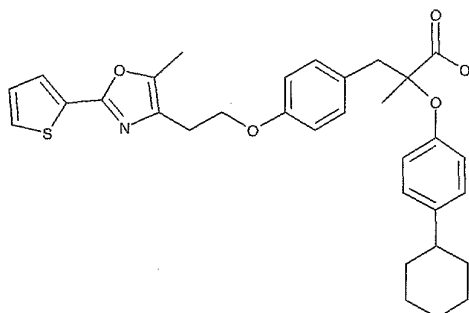
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 110 -

Example 33

2-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester by the method of Example 32. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H, J = 3.13 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 4.69 Hz, 0.78 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 5.08 Hz, 3.52 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.87-6.80 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.39 (s, 5H), 3.23 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.11 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.82 (d, 4H, J = 11.73 Hz), 1.73 (d, 1H, J = 11.73 Hz), 1.40 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z mass
- 10
- 15 calcd for C₃₂H₃₆NO₅S 546.23, found 546.2.

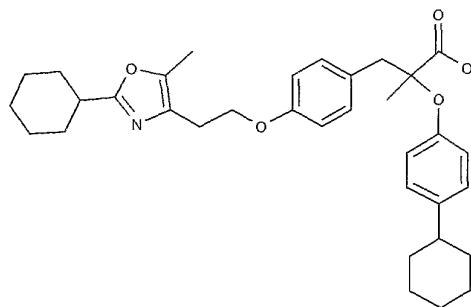
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 111 -

Example 34

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(4-cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



5 The title compound was prepared from 2-(4-cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester by the method of Example 32. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.80 (q, 4H, J = 8.60 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.38 (s, 6H), 3.22 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, J = 10.56), 1.81-1.78 (m, 6H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). MS (ES⁺) m/z mass calcd for C₃₄H₄₄NO₅ 546.32, found 546.3.

10

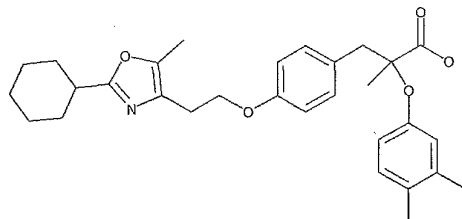
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 112 -

Example 35

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-
2-(3,4-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 The representative parallel synthesis procedure (B) was used to prepare the title compound from 2-(3,4-dimethylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
- 10 7.18 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.21 and 3.11 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.91 (tt, 1H, J = 11.4, 3.2 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s,
- 15 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 3H), 1.39 (s, 3H). IR (KBr) 3500, 2935, 1735, 1612, 1513, 1249, 1178 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₃₀H₃₈NO₅ 492.2750, found 492.2751.

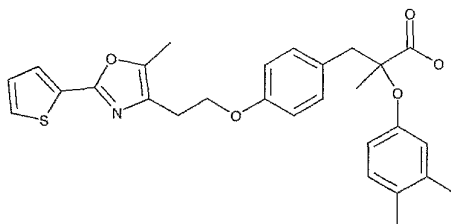
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 113 -

Example 36

2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



5 The procedure of Example 35 was used to prepare the
 title compound from 2-(3,4-dimethylphenoxy)-3-(4-
 hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester and
 toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-
 4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, J
 10 = 3.2 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.4
 Hz), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.06 (bs, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 8.0
 Hz), 6.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.4 Hz),
 6.63 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 6.0 Hz),
 3.23 and 3.11 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.02 (t, 2H, J =
 15 6.0 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s,
 3H). IR (KBr) 3500, 3000, 1729, 1512, 1250, 1178 cm⁻¹.
 HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₀NO₅S 492.1845, found
 492.1845.

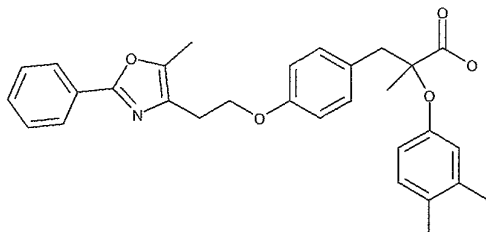
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 114 -

Example 37

2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 The representative parallel synthesis procedure (B) was used to prepare the title compound from 2-(3,4-dimethyl-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.63 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.28 (bs, 1H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.22 and 3.11 (d of Abq, 2H, J = 13.6 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). IR (KBr) 3100, 2950, 1772, 1611, 1512, 1177 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₃₀H₃₂NO₅ 486.2280, found 486.2295.
- 10
- 15

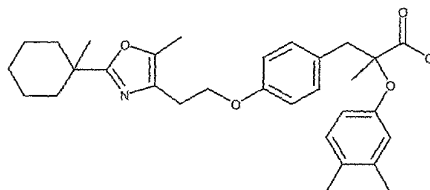
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 115 -

Example 38

2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionic
acid



5

The representative parallel synthesis procedure (B) was used to prepare the title compound from 2-(3,4-dimethylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.60 Hz), 6.73 (d, 2H, J = 8.99 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.35 Hz), 6.57 (dd, 1H, J = 8.21 Hz, J = 3.13 Hz), 4.06 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.04 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.53-1.28 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ES⁺) calcd for C₃₁H₄₀NO₅: Found m/e 506.3 (M + 1, 100%).

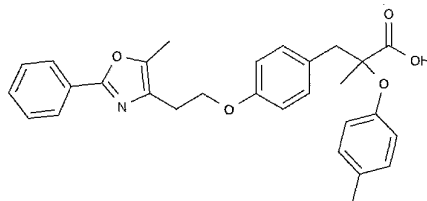
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 116 -

Example 39

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-p-tolyloxy-propionic acid



- 5 The representative procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (bs, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.81 and 6.81 (d of Abq, 4H, J = 8.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.23 and 3.11 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1718, 1712, 1508, 1228 cm⁻¹.
- 15 HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₅ 472.2124, found 474.2139.

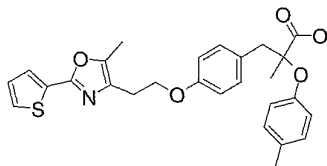
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 117 -

Example 40

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-p-tolyloxy-propionic acid



- 5 The representative procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (bs, 1H), 7.59 (dd, 1H, J = 3.8, 1.2 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 5.0, 1.2 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 5.0, 3.8 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.83-6.80 (m, 4H), 4.17 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.29 and 3.14 (d of Abq, 2H, J = 13.8 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1715, 1509, 1225 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₈NO₅S 478.1688, found 478.1714.
- 10
- 15

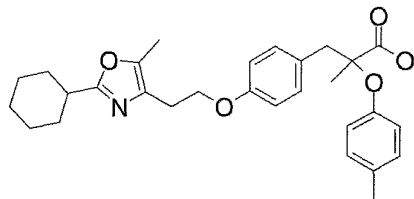
WO 02/16331

PCT/US01/22616

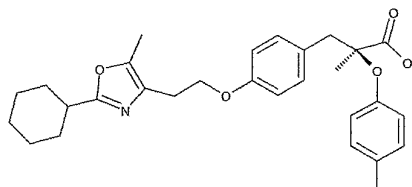
- 118 -

Example 41

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-p-tolyloxy-propionic acid



- 5 The representative procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (bs, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 and 6.79 (d of Abq, 4H, J = 8.0 Hz), 4.15 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.23 and 3.11 (d of Abq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.02-2.93 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 3H), 1.38 (s, 3H). IR (KBr) 3450, 1734, 1509, 1228 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₆NO₅ 478.2593, found 478.2613.



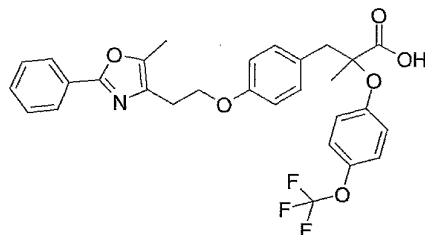
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 120 -

Example 42

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



5

The representative procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.94 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.24 and 3.14 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.00 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1611, 1504, 1265 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₂₇NO₆ F₃ 542.1790, found 542.1802.

15

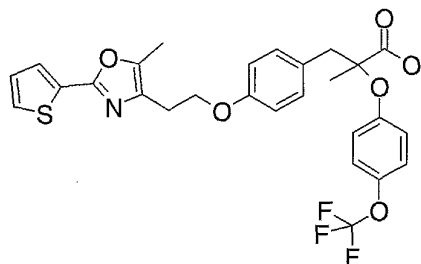
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 121 -

Example 43

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 42. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.25 and 3.14 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). IR (KBr) 3600, 3000, 1727, 1611, 1504, 1265 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₅NO₆F₃S 548.1354, found 548.1362.

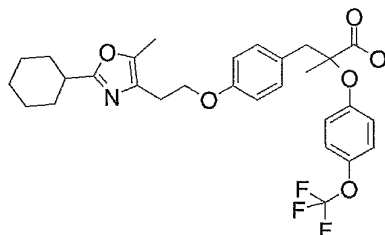
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 122 -

Example 44

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 42. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, 10 2H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.43 (bs, 1H), 4.16 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.25 and 3.13 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 15 1.64-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.23 (m, 3H). IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1601, 1500, 1268 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₂NO₆F₃ 548.2260, found 548.2274.

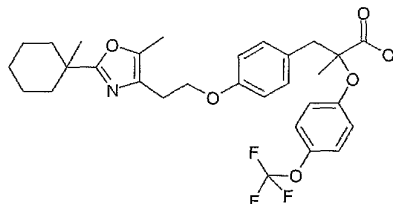
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 123 -

Example 45

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)-ethyl ester using the

10 procedure of Example 42. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.89 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H),

15 1.62-1.32 (m, 8H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{F}_3$: Found m/e 562.3 ($M + 1$, 100%)

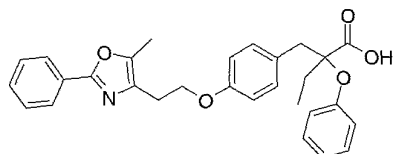
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 124 -

Example 46

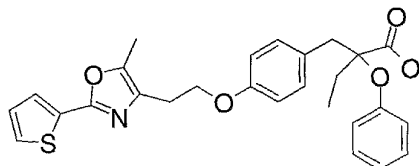
2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl]-2-phenoxy-butyrlic acid



- 5 The Standard Procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxybutyric acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
- 7.99-7.94 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 2H),
 10 7.07 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.79-6.74 (m, 2H), 4.18 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.29 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.14 (qd, 1H, J = 14.8, 7.6 Hz), 2.07 (qd, 1H, J = 14.8, 7.6 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

Example 47

2-[4-[2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl]-2-phenoxy-butyrlic acid



- The title compound was prepared from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxybutyric acid ethyl ester and
 20 toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-

WO 02/16331

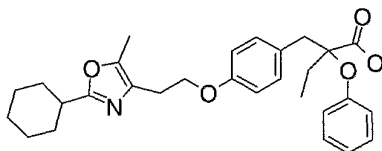
PCT/US01/22616

- 125 -

4-yl)-ethyl ester using the method of Example 46. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1H, J = 3.6, 0.8 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.29 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.14 (qd, 1H, J = 14.8, 7.6 Hz), 2.07 (qd, 1H, J = 14.8, 7.6 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

Example 48

10 2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid



The title compound was prepared from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxybutyric acid ethyl ester and
 15 toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the method of Example 46. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01(bs, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 5H), 6.72 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.28 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.81 (tt, 1H, J =
 20 11.6, 3.6 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 3H), 0.92 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

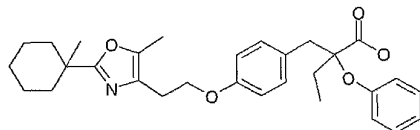
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 126 -

Example 49

2-(4-{2-[5-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-
ethoxy}-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid



5 The title compound was prepared from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxybutyric acid ethyl ester and
 toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)
 oxazol-4-yl]-ethyl ester using the method of Example 46. ¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, 2H, J = 8.60 Hz, J = 7.43
 10 Hz), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.72 (d, 2H, J =
 8.60 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 2.38 (s, 2H), 2.95 (t,
 2H, J = 6.25 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.56-1.36
 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 0.91 (t, 3H, J = 7.43 Hz); MS (ES⁺)
 calcd for C₃₀H₃₈NO₅: Found m/e 492.3 (M + 1, 100%).

15

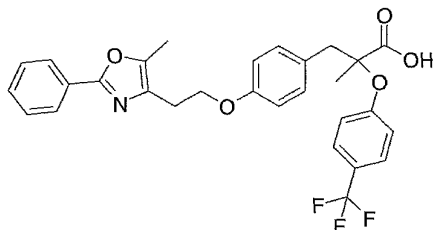
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 127 -

Example 50

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (bs, 1H), 7.96 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.28 and 3.15 (d of Abq, 2H, J = 14.0 Hz), 3.05 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 1734, 1613, 1513, 1328 cm⁻¹. HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₂₇NO₅F₃ 526.1841, found 526.1851.

15

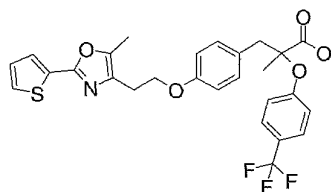
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 128 -

Example 51

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 50. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (bs, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 5.0, 3.2 Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.16 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.28 and 3.16 (d of Abq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). IR (KBr) 3420, 3000, 1714, 1614, 1513, 1327 cm⁻¹. HPMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₅NO₅F₃S 532.1406, found 532.1412.
- 10
- 15

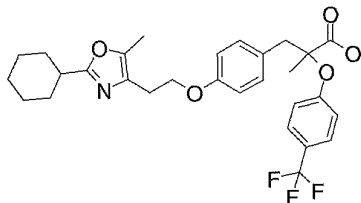
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 129 -

Example 52

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-
2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



5 The title compound was prepared from 3-(4-
hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-
propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-
cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the
procedure of Example 50. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d,
10 2H, J = 8.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.95 (d, 2H, J =
8.4 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.2 Hz),
3.24 and 3.15 (d of ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 2.95 (t, 2H, J =
6.2 Hz), 2.85 (tt, 1H, J = 11.6, 3.4 Hz), 2.30 (s, 3H),
2.03-1.95 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H),
15 1.58-1.47 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38-1.17 (m, 4H). IR
(KBr) 3400, 2937, 1735, 1614, 1513, 1328 cm⁻¹. HRMS (ES⁺)
m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₃NO₅F₃ 532.2311, found 532.2332.

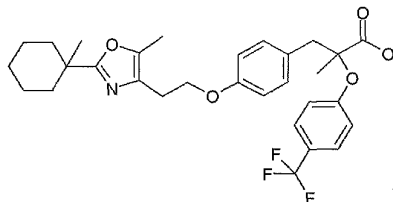
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 130 -

Example 53

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethyl ester using
 10 the procedure of Example 50. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.78 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.15 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.99 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.33 (s, 3H), 2.14-
 15 2.06 (m, 2H), 1.61-1.41 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$: Found m/e 546.3 ($M + 1$, 100%).

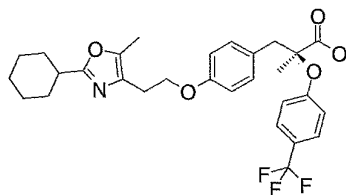
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 131 -

Example 54

(S)-3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-
phenyl]-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic
acid



5

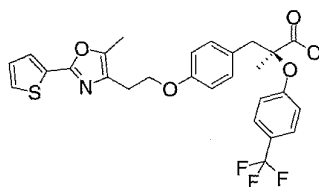
The title compound was prepared from (S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester (95% ee; Chiralpak AD separation, 8 x 27 cm, 10% IPA/heptane, 275 nm) and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure described in Example 1.

10

Example 55

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-
ethoxy]-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid

15



The title compound was prepared from (S)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester (95% ee; Chiralpak AD separation,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

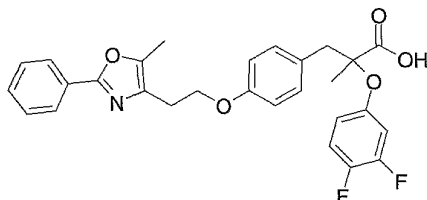
- 132 -

8 x 27 cm, 10% IPA/heptane, 275 nm) and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester by the procedure described in Example 1.

5

Example 56

2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



Standard Procedure (B) was utilized to prepare 2-(3,4-difluoro-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid from 2-(3,4-difluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (bs, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.17 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.99 (q, 1H, J = 9.5 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.75 (ddd, 1H, J = 11.6, 6.4, 2.8 Hz), 6.63-6.56 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.22 and 3.10 (d of ABq, 2H, J = 13.8 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

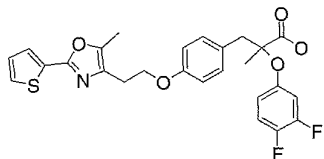
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 133 -

Example 57

2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(3,4-difluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the method of Example 56.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 5.2, 3.6 Hz), 7.00 (q, 1H, J = 9.5 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.78 (ddd, 1H, J = 11.6, 6.4, 2.8 Hz), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.18 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.22 and 3.12 (d of ABq, 2H, J = 13.6 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.37 (s, 3H),
- 15 1.40 (s, 3H).

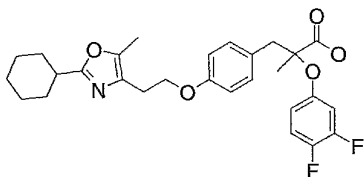
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 134 -

Example 58

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(3,4-difluoro-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(3,4-difluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the method of Example 56. ¹H
- 10 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (bs, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 9.5 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.21 and 3.08 (d of ABq, 2H, J = 14.0 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.91 (tt, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H),
- 15 1.62-1.49 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 3H), 1.37 (s, 3H).

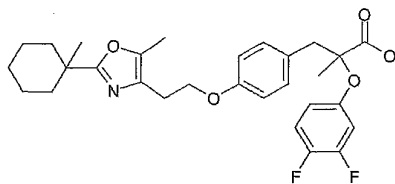
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 135 -

Example 59

2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 2-(3,4-difluoro-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethyl ester using the method of Example 56. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.00 (q, 1H, J = 8.99 Hz), 6.79 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 3.19 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.09 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.61-1.35 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ES⁺) calcd for C₂₉H₃₄NO₅F₂: Found m/e 514.3 (M + 1, 100%).

15

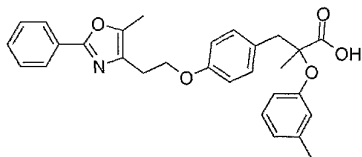
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 136 -

Example 60

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-
phenyl}-2-m-tolyloxy-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using Standard Procedure (B). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.74-6.67 (m, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for
- 10
- 15 C₂₉H₃₀NO₅ 472.2124, found 472.2098.

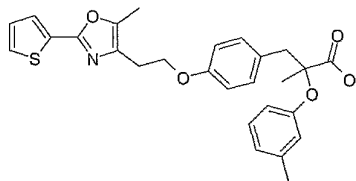
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 137 -

Example 61

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-m-tolyloxy-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example
60. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 1H, J = 3.52 Hz),
- 10 7.46 (d, 1H, J = 4.69 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.81 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.72-6.69 (m, 2H), 4.21 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); HRMS
- 15 (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 478.1688, found 478.1692.

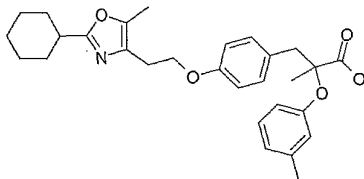
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 138 -

Example 62

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-m-tolyloxy-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 60.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 7.43 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.69-6.68 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 5.86 Hz), 3.20 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.38-1.26 (m, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₆NO₅ 478.2593, found 478.2592.
- 10
- 15

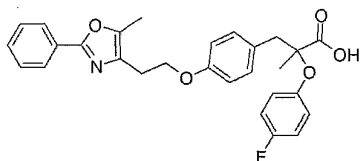
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 139 -

Example 63

2-(4-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the
 title compound from 2-(4-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-
 phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-
 sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.43-7.41 (m,
 10 3H), 7.18 (d, 2H, J = 8.99 Hz), 6.93-6.82 (m, 6H), 4.21 (t,
 2H, J = 6.65 Hz), 3.21 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J
 = 14.08 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 6.65 Hz) 2.39 (s, 3H), 1.36
 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₂₇NO₅F
 476.1873, found 476.1871.

15

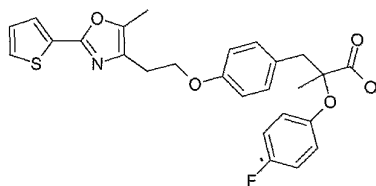
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 140 -

Example 64

2-(4-Fluorophenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 63. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, 1H, J = 3.52 Hz, J = 1.17 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 5.08 Hz, J = 1.17 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 5.08 Hz, J = 3.91 Hz), 6.93-6.85 (m, 4H), 6.82 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.21 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₆H₂₅NO₅FS 482.1437, found 482.1451.
- 10
- 15

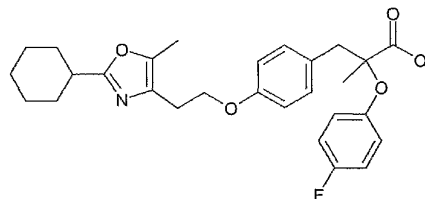
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 141 -

Example 65

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(4-fluorophenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 63. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.95-6.85 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.20 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.11 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 6.26 Hz) 2.85 (tt, 1H, J = 11.73 Hz, J = 3.52 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₈H₃₃NO₅F 482.2343, found 482.2347.
- 10
- 15

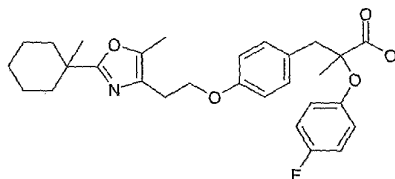
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 142 -

Example 66

2-(4-Fluorophenoxy)-2-methyl-3-(4-(2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenyl)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(4-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 63. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.93-6.84 (m, 4H), 6.69 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.13 (t, 2H, J = 6.06 Hz), 3.22 (d, 1H, J = 13.68 Hz), 3.09 (d, 1H, J = 13.68 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.06 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺) calcd for
- 15 C₂₉H₃₅NO₅F: Found m/e 496.3 (M + 1, 100%).

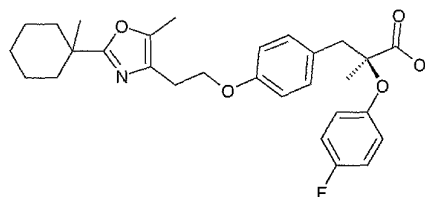
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 143 -

Example 67.

(S)-2-(4-Fluoro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-(2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from (S)-2-(4-fluorophenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethyl ester (95% ee;

10 Chiralpak AD separation, 8 x 28 cm, 10% IPA/heptane, 275 nm) by the procedure described in Example 1.

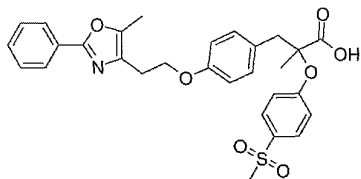
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 144 -

Example 68

(S)-2-(4-Methanesulfonyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



5 Standard Procedure(B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-methanesulfonyl-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 2H, J = 7.04 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 9.00 Hz), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.00 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.21 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.29 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.17 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.10 (t, 2H, J = 5.87 Hz) 3.01 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.54 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass

15 calcd for C₂₉H₃₀NO₇S 536.1743, found 536.1771.

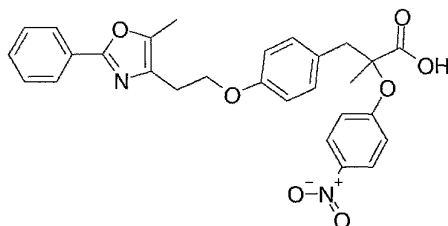
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 145 -

Example 69

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



5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the
 title compound from toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-
 methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 8.12 (d, 2H, J = 9.00 Hz), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.52-7.45 (m,
 3H), 7.14 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.00 Hz),
 10 6.80 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 3.29
 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.08 (t,
 2H, J = 5.87 Hz), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z
 exact mass calcd for C₂₈H₂₇N₂O₇ 503.1818, found 503.1850.

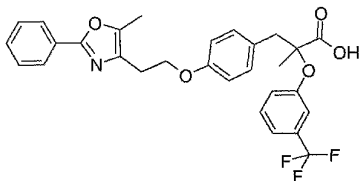
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 146 -

Example 70

2-Methyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



- Standard Procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, $J = 8.21$ Hz), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.81 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.20 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 5.87$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}_3$ 526.1841, found 526.1845.

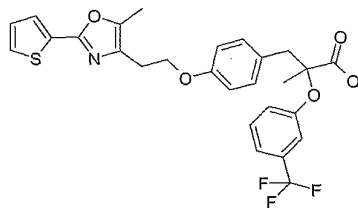
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 147 -

Example 71

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester using the procedure of Example 70.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, 1H, J = 3.51 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 5.08 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.01 Hz), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.27 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.02 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₅NO₅F₃S 532.1405, found 532.1423.

15

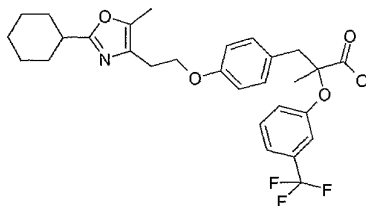
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 148 -

Example 72

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester using the procedure of Example 70.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 5.67 Hz), 3.26 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.37-1.18 (m, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact
- 15 mass calcd for C₂₉H₃₃NO₅F₃ 532.2311, found 532.2305.

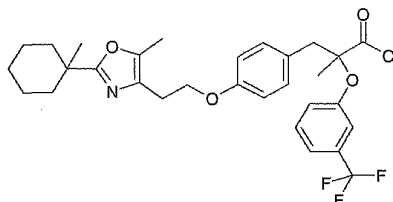
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 149 -

Example 73

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-propionic
acid



5

Standard Procedure (B) was utilized to prepare the title compound from toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, 1H, J = 8.01 Hz), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 7.13-7.13 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.79 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 6.25 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.62-1.32 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES⁺) calcd for C₃₀H₃₅NO₅F₃: Found m/e 546.2 (M + 1, 100%).

15

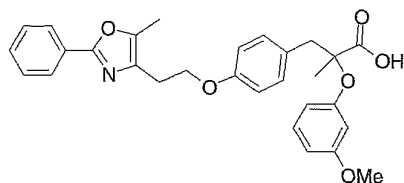
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 150 -

Example 74

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



- 5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the
 title compound from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-(3-methoxy-
 phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-
 sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.42-7.39 (m,
 10 3H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.83 (d, 2H, J = 8.99 Hz), 6.61-6.58
 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 4.21 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.74
 (s, 3H), 3.25 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 13.69
 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);
 HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₆ 488.2073, found
 15 488.2083.

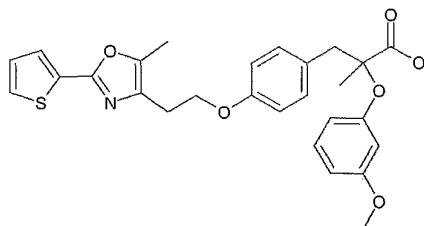
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 151 -

Example 75

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



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example
74. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 1H, $J = 3.52$ Hz),
- 10 7.36 (d, 1H, $J = 5.08$ Hz), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.62-6.59 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.95 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); HRMS (ES^+) m/z
- 15 exact mass calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ 494.1637, found 494.1642.

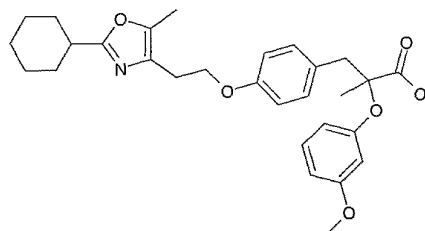
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 152 -

Example 76

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 74.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.12 (m, 3H), 6.77 (d, 2H, J = 8.99 Hz), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 6.46 (t, 1H, J = 2.35 Hz), 4.14 (t, 2H, J = 6.06 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.25 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.13 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.00-2.94 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.37-1.26 (m, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₆NO₆ 494.2543, found 494.2543.
- 10
- 15

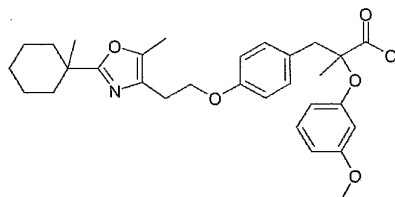
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 153 -

Example 77

2-(3-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 3-(4-hydroxy-phenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethyl ester using the procedure of Example 74. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.13 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.46 (t, 1H, $J = 2.35$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.75 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J = 13.68$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_6$: Found m/e 508.3 ($M + 1$, 100%).

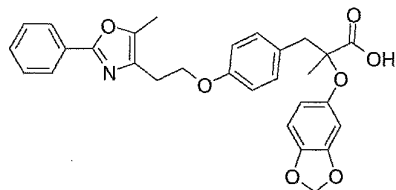
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 154 -

Example 78

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid



- 5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the title compound from 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 2H),
- 10 7.44-7.41 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.79 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 8.79 Hz, J = 2.44 Hz), 5.88 (d, 2H, J = 0.98 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 14.16 Hz), 3.04-3.00 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);
- 15 HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₉H₂₈NO₇ 502.1866, found 502.1881.

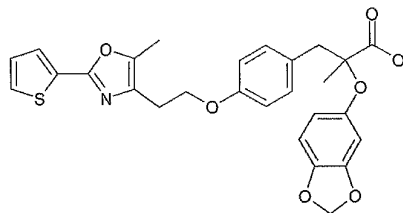
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 155 -

Example 79

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-propionic acid



5 The title compound was prepared from 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of Example 78. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, 10 1H, J = 3.90 Hz, J = 1.47 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 5.37 Hz, J = 1.47 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.31 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 5.37 Hz, J = 3.90 Hz), 6.78 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.30 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.33 (dd, 1H, J = 8.31 Hz, J = 2.44 Hz), 5.88 (d, 2H, J = 0.98 Hz), 4.15 (t, 15 2H, J = 6.35 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 13.92 Hz), 3.04 (d, 1H, J = 13.92 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 6.35 Hz), 2.31 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); HRMS (ES⁺) m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₆NO₇S 508.1430, found 508.1425.

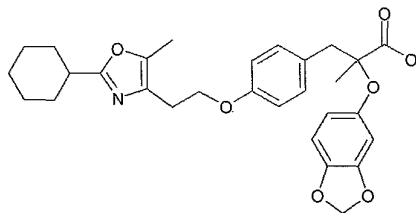
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 156 -

Example 80

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared from 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester using the procedure of
- Example 78. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, 2H, J = 8.30 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 6.61 (d, 2H, J = 8.30 Hz), 6.42 (d, 2H, J = 2.44 Hz), 6.33 (dd, 1H, J = 8.30, J = 2.44 Hz), 5.88 (d, 2H, J = 0.98 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 5.86 Hz), 3.15 (d, 1H, J = 13.68 Hz), 3.03 (d, 1H, J = 13.68 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 5.86 Hz), 2.86 (tt, 1H, J = 11.72 Hz, J = 3.42 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 2H); HRMS (ES^+) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ 508.2335, found 508.2351.
- 10
- 15

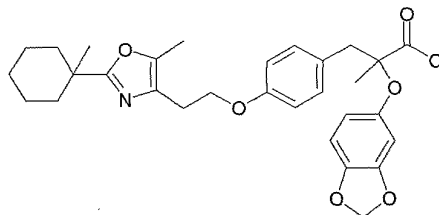
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 157 -

Example 81

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionic acid



5

The title compound was prepared from 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethyl ester using the

10 procedure of Example 78. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.79 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.21$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 2.35$ Hz), 6.37 (dd, 1H, $J = 8.21$ Hz, $J = 2.35$ Hz), 5.92 (d, 2H, $J = 0.78$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.07 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.98 (t, 2H, $J = 6.25$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.17-

15 2.08 (m, 2H), 1.62-1.35 (m, 8H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_7$: Found m/e 522.3 ($M + 1$, 100%).

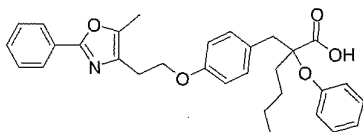
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 158 -

Example 82

2-(4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl)-2-phenoxy-hexanoic acid



5 Standard Procedure (B) was utilized to prepare the
 title compound from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexanoic
 acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-phenyl-5-
 methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
 7.97-7.94 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H),
 10 7.06 (t, 1H, J = 7.43 Hz), 6.98 (t, 4H, J = 8.99 Hz), 6.75
 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.29 (s,
 2H), 2.96 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.10-1.98 (m,
 2H), 1.42-1.16 (m, 4H), 0.79 (t, 3H, J = 7.04 Hz); MS (ES⁺)
 calcd for C₃₁H₃₄NO₅: Found m/e 500.2 (M + 1, 100%).

15

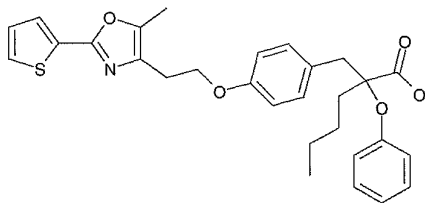
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 159 -

Example 83

2-{4-[2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-
benzyl}-2-phenoxy-hexanoic acid



5 The title compound was prepared from from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexanoic acid ethyl ester and what following the procedure of Example 84. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, 1H, J = 3.91 Hz, J = 1.17 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 5.08 Hz, J = 1.17 Hz), 7.21 (dd, 2H, J = 8.60 Hz, J = 7.43), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.66 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.21 (s, 2H), 2.85 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 4H), 0.71 (t, 3H, J = 7.04 Hz); MS (ES⁺) calcd for C₂₉H₃₂NO₅S: Found m/e 506.2 (M + 1, 100%).

15

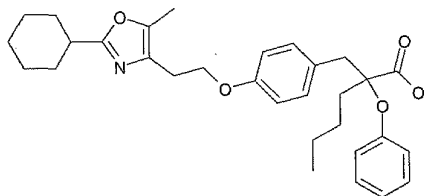
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 160 -

Example 84

2-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl)-
2-phenoxy-hexanoic acid



5 The title compound was prepared from from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexanoic acid ethyl ester and what following the procedure of Example 82. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, 2H, $J = 8.60$ Hz, $J = 7.43$ Hz), 7.06-6.94 (m, 5H), 6.70 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 3.30 (d, 1H, $J = 14.65$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 14.65$ Hz), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 7H), 0.71 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NO}_5$: Found m/e 506.3 ($M + 1$, 100%).

15

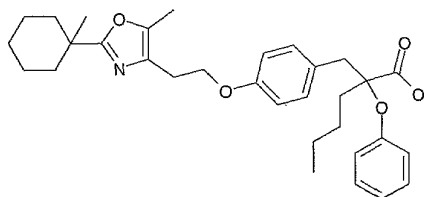
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 161 -

Example 85

2-(4-{2-[5-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzyl)-2-phenoxy-hexanoic acid



5 The title compound was prepared from from 2-(4-hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexanoic acid ethyl ester and what following the procedure of Example 82. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, 2H, $J = 8.01$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.43$ Hz), 7.00-6.95 (m, 4H), 6.71 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.10 (t, 10 2H, $J = 5.86$ Hz), 3.28 (s, 2H), 2.96 (t, 2H, $J = 5.86$ Hz), 2.30 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.62-1.15 (m, 12H), 1.31 (s, 3H), 0.79 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz); MS (ES^+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_5$: Found m/e 520.3 ($M + 1$, 100%).

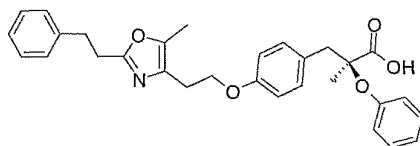
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 162 -

Example 86

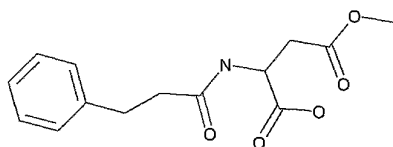
(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid



5

Step A

2-(3-Phenyl-propionylamino)-succinic acid 4-methyl ester



Methyl L-aspartate (15.0 g, 0.082 mol), DI water (245 mL), acetone (20 mL), and Na₂CO₃ (30.8 g, 0.286 mol) were combined and cooled the solution to 5 °C. 3-Phenyl-propionyl chloride (13.3 mL, 0.089 mol) was added dropwise via addition funnel over 10 min. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stir for 2 h. The reaction became very thick during this time. Added conc. HCl (50 mL) to the slurry until the pH was ≤ 4.0. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic phase was washed with water and then dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The clear, colorless oil was used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (br s, 1H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.6

WO 02/16331

PCT/US01/22616

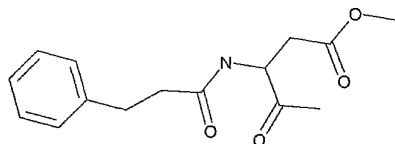
- 163 -

Hz, 2H), 2.89 (A of ABX, $J_{AB} = 17.6$ Hz, $J_{AX} = 4.8$ Hz, 1H),
 2.88 (B of ABX, $J_{BA} = 17.6$ Hz, $J_{BX} = 4.0$ Hz, 1H), 2.69 (t, J
 = 7.6 Hz, 2H); MS (EI+) 280 (M+H), 302 (M+H+Na).

5

Step B

4-Oxo-3-(3-phenyl-propionylamino)-pentanoic acid methyl
ester



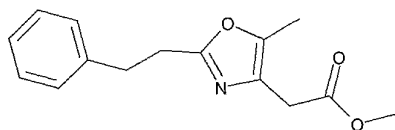
2-(3-Phenyl-propionylamino)-succinic acid 4-methyl
 10 ester (10 g, 36 mmol), pyridine (50 mL) and acetic
 anhydride (45 mL) were combined in a 500 mL flask. The
 reaction mixture was heated at 90 °C for 2 h and then cooled
 to ambient temperature. After concentrating the reaction
 mixture under reduced pressure, DI water was added (100 mL).
 15 (Potential exotherm!). The reaction mixture was partitioned
 between water and CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with
 1N HCl and then dried (MgSO_4), filtered and concentrated
 under reduced pressure. The material was used without
 further purification. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.20 (m,
 20 5H), 6.79 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.72 (X of ABX, 1H), 3.65
 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.11 (s, 3H);
 MS (EI) 278.1 (M+H).

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 164 -

Step C

(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-acetic acid methyl ester

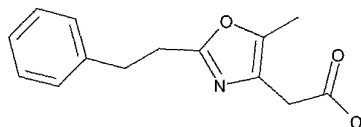
In a 100 mL flask, 4-oxo-3-(3-phenyl-propionylamino)-
5 pentanoic acid methyl ester (10 g, 36 mmol), and acetic
anhydride (28 mL) were combined. Following addition of
concentrated H₂SO₄ (1 mL), the solution was heated to 90 °C
for 30 min and then cooled to ambient temperature. The
reaction was slowly diluted with DI water (30 mL, potential
10 exotherm). The reaction mixture was partitioned between
CH₂Cl₂ and water. The organic phase was washed with DI
water, 10% NaHCO₃ (aq), brine (150 mL), and then dried over
MgSO₄ and concentrated to obtain a brown oil. The residue
was purified by column chromatography (600 mL SiO₂, 35%
15 EtOAc/hexanes) to provide the desired product (3.25 g) as a
pale yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.20 (m, 5H),
3.72 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.24 (s, 3H);
MS (EI+) 260 (M+H).

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 165 -

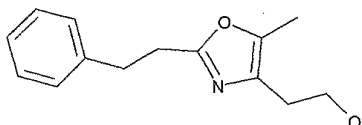
Step D

(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-acetic acid

(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (8.75 g, 33.8 mmol), in MeOH (120 mL) was treated with 5N NaOH (40 mL) and then the solution was warmed to 40 °C. After 40 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, suspended in water, and then acidified to pH=1 with 5N HCl. The mixture was extracted with EtOAc (2x), dried (MgSO₄), and concentrated to provide 5.25 g (63%) of the product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

15

Step E

2-(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethanol

BH₃-THF complex (49 mL of a 1.0 M solution in THF) was added dropwise via addition funnel over 50 min to a solution of (5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-acetic acid (5.05 g, 20.6 mmol) in THF (35 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 h, and then quenched with MeOH (12 mL). After heating at 50 °C for 2 h, the reaction

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 166 -

mixture was cooled to ambient temperature, and then partitioned between CH_2Cl_2 and 1N NaOH. The organic phase was washed with brine (1x 50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated to obtain a residue which was purified by column chromatography (500 mL SiO_2 , 35% EtOAc/hexanes) to provide 3.99 g (84%) of the desired product as a clear, colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 3.84 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06-2.67 (m, 4H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (EI+) 232.19 (M+H); 254.15 (M+H+Na).

Step F

Toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester

A solution of 2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethanol (1.2 g, 5.19 mmol) in CH_2Cl_2 at 0°C was treated with pyridine (1.64 g, 20.7 mmol, 1.68 mL), DMAP (190 mg, 1.56 mmol), and tosyl anhydride (2.2 g, 6.75 mmol). The reaction was warmed to ambient temperature and, after 90 min, the solution was filtered through a pad of silica gel (rinsed with CH_2Cl_2). The product was used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 7H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

25

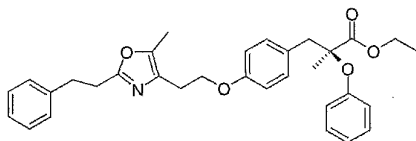
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 167 -

Step G

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



- 5 (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (298 mg, 1.0 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (460 mg, 1.19 mmol) and Cs_2CO_3 (388 mg, 1.19 mmol) are combined in anhydrous DMF (8 mL) and stirred for 16 h at 55 °C under an atmosphere of nitrogen. The mixture was then cooled and diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with water then brine. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated in vacuo to a viscous tan oil. The residue was purified by flash column chromatography (200 g silica, 15 hexanes to 25% EtOAc/hexanes) to provide unreacted phenol (80 mg) and the title compound as a colorless oil (340 mg, 67% (91% based on recovered phenol)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.17 (m, 9H), 6.98 (tt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 4H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (A of Abq, J = 14.0 Hz, 1H), 3.13 (B of Abq, J = 14.0 Hz, 1H), 3.01-2.97 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI+) 514.27 (M+H).
- 20

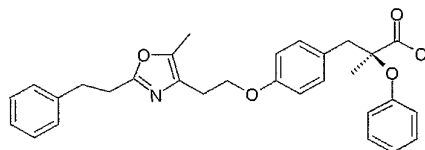
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 168 -

Step H

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid



- 5 (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (340 mg, 0.66 mmol) in MeOH (10 mL) was treated with 2N NaOH (10 mL) and warmed to 55 °C. After 18 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and then acidified with
- 10 5N HCl to pH = 1. The solution was extracted with EtOAc and then the organic phases dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a white foam (273 mg, 85%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (br s, 1H), 7.27-7.15 (m, 9H), 6.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (A of ABq, J = 13.9 Hz, 1H), 3.13 (B of ABq, J = 13.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); MS (EI+) 486.1 (M+H), (EI-) 484.1 (M-H).

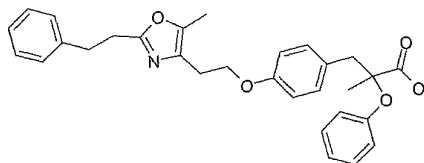
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 169 -

Example 87

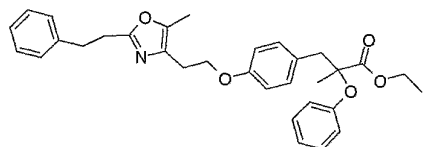
2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-phenoxy-propionic acid



5

Step A

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester



- 10 Racemic 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester was coupled by the procedure of Example 88, Step G, to provide the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.19 (m, 7H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.2, 1H), 6.84- 6.81 (m, 4 H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (A of Abq, J = 14.0 Hz, 1H), 3.11 (B of Abq, J = 14.0 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- 15

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 170 -

Step B

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

The title compound was made according to the procedure

- 5 of Example 88, Step H. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (br s, 1H), 7.27-7.08 (m, 9H), 6.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (A of ABq, J = 13.9 Hz, 1H), 3.03 (B of ABq, J = 13.9 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.84 (t, J = 6.2 Hz, 2H),
10 2.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

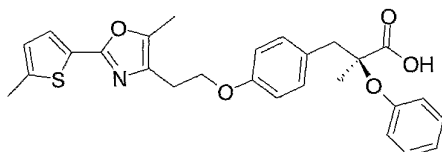
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 171 -

Example 88

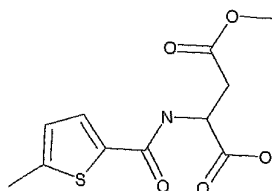
(S)-2-(4-(2-(5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl)-ethoxy)-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid



5

Step A

2-[(5-Methyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-succinic acid 4-methyl ester



A mixture of 5-methyl-2-thiophenecarboxylic acid (6.44 g, 45.4 mmol), N-methyl-morpholine (4.82 g, 47.7 mmol), and 2-chloro-4,6-dimethyl-1,3,5-triazine (8.2 g, 46.7 mmol) in THF (100 mL) was stirred at ambient temperature for 90 min. β -Methyl L-aspartate (8.6 g, 46.7 mmol), N-methylmorpholine (9.64 g, 95.3 mmol), and distilled water (10 mL) were added and the mixture was stirred 3 h. The reaction was partitioned between CH_2Cl_2 and 1N HCl. The organic phase was dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The clear, colorless oil was used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

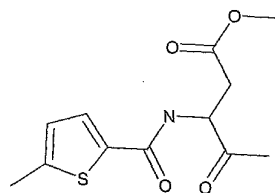
- 172 -

1H), 5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.06 (A of ABX, $J_{AB} = 17.6$ Hz, $J_{AX} = 4.4$ Hz, 1H), 3.05 (B of ABX, $J_{BA} = 17.6$ Hz, $J_{BX} = 4.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

5

Step B

3-[(5-Methyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-4-oxo-pentanoic
acid methyl ester



2-[(5-Methyl-thiophene-2-carbonyl)-amino]-succinic acid
10 4-methyl ester (12 g, 45 mmol), pyridine (60 mL) and acetic
anhydride (50 mL) were combined in a 500 mL flask. The
reaction mixture was heated at 90 °C for 2 h and then cooled
to ambient temperature. After concentrating the reaction
mixture under reduced pressure, DI water was added (100 mL).
15 (Potential exotherm!). The reaction mixture was partitioned
between water and CH₂Cl₂. The organic phase was washed with
1N HCl and then dried (MgSO₄), filtered and concentrated
under reduced pressure. The material was used without
further purification. MS (EI) 270.1 (M+H).

20

Step C

[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-acetic
acid methyl ester

In a 100 mL flask, 3-[(5-methyl-thiophene-2-
25 carbonyl)-amino]-4-oxo-pentanoic acid methyl ester (12 g, 45

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 173 -

mmol), and acetic anhydride (30 mL) were combined. Following addition of concentrated H₂SO₄ (1 mL), the solution was heated to 90 °C for 30 min and then cooled to ambient temperature. The reaction was slowly diluted with 5 DI water (30 mL, potential exotherm). The reaction mixture was partitioned between CH₂Cl₂ and water. The organic phase was washed with DI water and brine (150 mL), and then dried over MgSO₄ and concentrated to obtain a brown oil. The residue was purified by column chromatography (700 mL SiO₂, 10 30% EtOAc/hexanes) to provide the desired product (3.44 g) as a pale yellow oil. R_f=0.39 (50% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

15

Step D

[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-acetic acid

[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-acetic acid methyl ester (3.44 g, 13.7 mmol), in MeOH (45 mL) was treated with 5N NaOH (16 mL) and then the solution was warmed to 40 °C. After 30 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, suspended in water, and then acidified to pH=1 with 5N HCl. The mixture was 20 extracted with EtOAc (2x), dried (MgSO₄), and concentrated to provide 2.47 g (76%) of the product as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

30

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 174 -

Step E

2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethanol
BH₃-THF complex (15 mL of a 1.0 M solution in THF) was
added dropwise via addition funnel over 50 min to a solution
5 of [5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-acetic
acid (1.5 g, 6.33 mmol) in THF (10 mL). The reaction
mixture was stirred at ambient temperature for 3 h, and then
quenched with MeOH (4 mL). After heating at 50 °C for 2 h,
the reaction mixture was cooled to ambient temperature, and
10 then partitioned between CH₂Cl₂ and 1N NaOH. The organic
phase was washed with brine (1x 50 mL), dried over MgSO₄ and
concentrated to obtain a colorless oil (1.4 g, 99%) which
was used without further purification. ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.6, 0.8
15 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H),
2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS
(EI+) 224.04 (M+H); 246.06 (M+H+Na).

Step F

20 Toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-
yl)-oxazol-4-yl]-ethyl ester
A solution of 2-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-
4-yl]-ethanol (1.42 g, 6.37 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0°C was
treated with pyridine (2.0 g, 25.5 mmol, 2.0 mL), DMAP (233
25 mg, 1.91 mmol), and tosyl anhydride (2.70 g, 8.28 mmol). The
reaction was warmed to ambient temperature and, after 90
min, the solution was filtered through a pad of silica gel
(rinsed with CH₂Cl₂). The product was used without further
purification. MS (EI+) 378.1 (M+H).

30

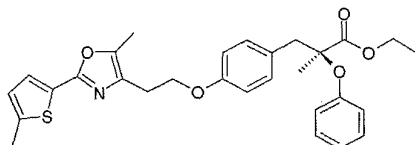
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 175 -

Step G

(S)-2-(4-(2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid ethyl ester



- 5 (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester (255 mg, 0.85 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethyl ester (383 mg, 1.02 mmol) and Cs_2CO_3 (335 mg, 1.02 mmol) are combined in anhydrous DMF (6 mL) and stirred for
- 10 16 h at 55 °C under an atmosphere of nitrogen. The mixture was then cooled and diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with water then brine. The organic layer was dried with MgSO_4 and concentrated in vacuo to a viscous tan oil. The residue was purified by flash column chromatography (200
- 15 g silica, hexanes to 25% EtOAc/hexanes) to provide the title compound as a colorless oil (201 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 4H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 4H), 6.72 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.26 (A of Abq, J = 13.6 Hz,
- 20 1H), 3.11 (B of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI+) 505.9 (M+H); 637.8 (M+H+Cs).

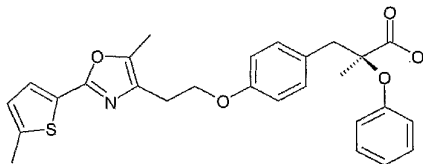
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 176 -

Step H

(S)-2-(4-(2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid



5 (S)-2-(4-(2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-benzyl)-2-phenoxy-butyric acid ethyl ester (201 mg, 0.40 mmol) in MeOH (8 mL) was treated with 2N NaOH (8 mL) and warmed to 55 °C. After 18 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and then acidified with 5N HCl to pH = 1. The solution was extracted with EtOAc and then the organic phases dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a white foam (158 mg, 81%) that was dried in a vacuum oven at 50 °C for 24 h: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (A of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 3.00 (B of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

20

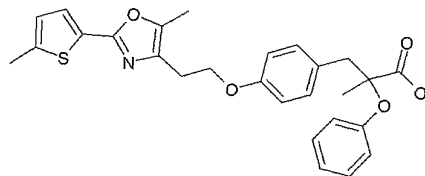
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 177 -

Example 89

2-(4-(2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy)-benzyl)-2-phenoxy butyric acid



5 The title compound was prepared in the manner of Example 86 from racemic 3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethyl ester. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 4H), 6.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 5H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (A of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (B of Abq, J = 13.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

10

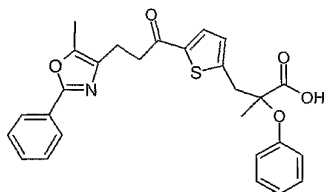
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 178 -

Example 90

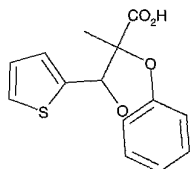
2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid



5

Step A

3-Hydroxy-2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid



- To a 2.0 M solution of LDA in THF/ heptane/ ethyl benzene (200 mL, 408 mmol) cooled by an ice/ acetone bath, a
- 10 0.75 M solution of 2-phenoxypropionic acid (30.8 g, 185 mmol) in THF (250 mL) was added dropwise over 30 min, keeping the reaction temperature below -10 °C. After allowing the reaction mixture to stir for 15 min, a 0.75 M solution of 2-thiophenecarboxaldehyde (20.8 g, 185 mmol) in
- 15 THF (250 mL) was added dropwise over the course of 1 h, maintaining the reaction temperature below -5 °C. After stirring for 5 min at 0 °C, HPLC analysis showed the reaction to be complete. The reaction was poured into ice water (600 mL) and ether (500 mL) was added. Hexane (1.0 L)

WO 02/16331

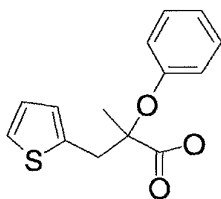
PCT/US01/22616

- 179 -

was added and the layers were separated. The aqueous layer was further extracted with Et₂O: hexane (1:2) (750 mL). The organic layers were checked for product then discarded. Ethyl acetate (500 mL) was added to the aqueous layer, acidified to pH=2 with conc. HCl (18 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The organic layer was dried over NaCl and solvent removed in vacuo to provide 50.0 g of crude product. The product was used in the next step without further purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.87 (dd, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 1.40 (s, 3 H); MS (EI-) 277.1 (M -1)⁻.

15

Step B

2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid

To a solution of triethylsilane (56.4 g, 77.4 mL, 485 mmol) in 100 mL of CH₂Cl₂ at -20 °C, boron trifluoride diethyl etherate (68.8 g, 61.5 mL, 485 mmol) was added. A solution of 3-hydroxy-2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid (45.0 g, 162 mmol) in CH₂Cl₂ (600 mL) was then added dropwise to the BF₃ solution over 1 h, keeping the temperature at -15 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with 1 N NaOH (approx.

WO 02/16331

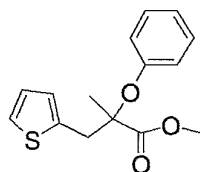
PCT/US01/22616

- 180 -

360 mL) diluted with 180 mL of water and the pH was adjusted to pH=4.0 using 1 N HCl and 1 N NaOH. The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (2 x 300 mL). The combined organic layers were then washed with 0.1 N HCl (300 mL) and water (2 x 300 mL). Xylene (150 mL) and NaCl were added and the organics were concentrated to dryness to yield 40.0 g of crude product. The product was used in the next step without further purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86- 7.29 (m, 8 H), 3.53 (d, 2 H), 3.37 (d, 2 H), 1.44 (s, 3 H); MS (EI) 263.1 (M+H)⁺.

Step C

2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester



In a 100 mL beaker, 1.12 g of 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG) was added to a solution of ether (30 mL) and 5 N KOH (2.3 mL) and stirred until N₂ evolution ceased. In another beaker, crude 2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid (1.00 g) was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). The beaker containing the ether/base mixture was then placed in a Dewar flask containing dry ice/acetone, the aqueous layer was frozen and the ether layer decanted into the other beaker containing the crude acid solution. This mixture was then stirred for an additional 5

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 181 -

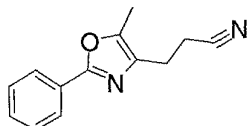
min, which by HPLC showed the reaction to be complete. The solvent was removed in vacuo to provide a crude oil.

Purification by flash chromatography EtOAc: hexane (1:10) provided 533 mg of desired product (28 %): ¹H NMR (400 MHz,

5 CDCl₃) • 7.16-7.22 (m, 4 H), 6.96 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.49 (d, 1 H), 3.38 (d, 1 H), 1.42 (s, 3 H); MS (EI) 277.1 (M+H)⁺.

Step D

10 3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionitrile



Toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethyl ester (5.00 g, 14.0 mmol), sodium cyanide (852 mg, 16.8 mmol), and potassium bicarbonate (1.70 g, 16.8 mmol)

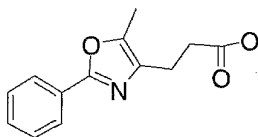
15 were combined and vigorously stirred in DMSO (50 mL) at 50 °C for 2 h, then overnight at 25 °C. The mixture was then poured into H₂O (50 mL) and extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The organic layer were combined then washed with H₂O (50 mL), sat. NaCl (50 mL), dried over NaCl. The solvent was
20 removed in vacuo to provide 2.90 g (98%) of product as a white powder: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (m, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 2.81 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.35 (s, 3 H); MS (EI) 213.1 (M+H)⁺.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 182 -

Step E

3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionic acid

A mixture of 3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-
5 propionitrile (3.4 g, 16.0 mmol) and HCl (10 mL) was stirred
at 95 °C for 4.5 h. The reaction mixture was cooled to room
temperature, poured into ice water (50 mL). The product was
extracted with a 1:1 mixture of Et₂O and EtOAc (2 x 50 mL).
The combined organic layers were washed with sat. NaCl (50
10 mL), dried over NaCl, and solvent removed in vacuo to afford
2.27 g (61 %) of acid as a white solid: ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃) δ 7.93 (m, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 2.78 (t, 2 H), 2.76
(t, 2 H), 2.32 (s, 3 H); MS (EI) 232.0 (M+H)⁺.

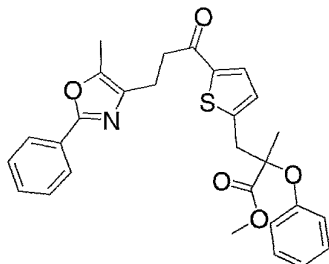
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 183 -

Step F

2-Methyl-3-(5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl)-2-phenoxy-propionic acid methyl ester



- 5 A sample of 3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionic acid (2.27 g, 9.82 mmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) followed by addition of a catalytic amount of DMF (0.72 mL) and slow addition of a 2 M solution of oxalyl chloride (7.36 mL). The reaction mixture was stirred at
- 10 room temperature for 24 h under N_2 . The solvent was removed in vacuo to provide crude acid chloride which was then dissolved in 10 mL anhydrous CH_2Cl_2 and then added to a flask containing 2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester (527167) (2.51 g, 9.11 mmol) in anhydrous
- 15 CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C under N_2 . Anhydrous 1.0 M SnCl_4 solution (5.6 mL) was then added dropwise at 0 °C. After 1 h, the reaction was checked by HPLC, it appeared that little product had formed. Another 3.3 mL of SnCl_4 solution was added and allowed to stir for 24 h at room temperature.
- 20 When the starting materials were consumed, the reaction was quenched by adding 6 M HCl dropwise at 0 °C until solid forms (20 mL) and the aqueous phase was extracted with

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 184 -

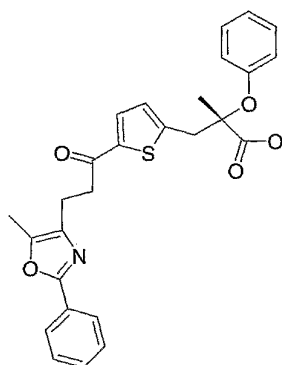
CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL) and solvent removed to give an oil. Following column chromatography (gradient 5 % to 20 % EtOAc in hexane), 1.31 g (30%) of product was obtained: ¹H NMR (400

5 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 6.84 (t, 1 H), 6.81 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.50 (d, 1 H), 3.33 (d, 1 H), 3.28 (t, 2 H), 2.89 (t, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H); MS (EI) 490.2 (M+H)⁺.

10

Step G

2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid (515337)



Hydrolysis, using the procedure of Example 1, Step E, provided 275 mg (94 %) of product from 300 mg of 2-methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid methyl ester: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 6.84 (t, 1 H), 6.81 (m, 3 H), 3.50 (d, 1 H), 3.35

WO 02/16331

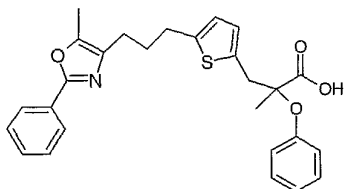
PCT/US01/22616

- 185 -

(t, 2 H), 3.33 (d, 1 H), 2.95 (t, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H); MS (EI) 476.0 (M+H)⁺.

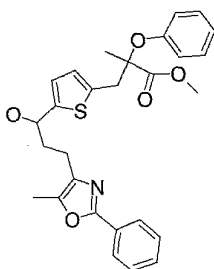
Example 91

- 5 2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-
thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid



Step A

- 10 3-{5-[1-Hydroxy-3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-
thiophen-2-yl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid methyl
ester



- A sample of 2-methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid
 15 methyl ester (1.00 g, 2.04 mmol) was dissolved in THF (40 mL) and MeOH (20 mL) and cooled to 0 °C. Sodium borohydride

WO 02/16331

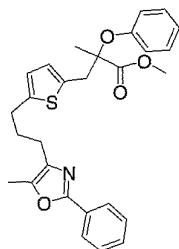
PCT/US01/22616

- 186 -

(115 mg, 3.06 mmol) was added and allowed to stir at 0 °C for 45 min. The reaction was monitored by HPLC. Upon the completion of the reaction, the bulk of the solvent was removed in vacuo and water (40 mL) was added. The mixture was acidified with 6 N HCl (20 mL) and stirred for 30 min. This aqueous mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The organic fractions were combined, dried over NaCl, and solvent removed in vacuo to give a crude oil. Flash chromatography (gradient 20 % to 40 % EtOAc in hexane) provided 650 mg (65 %) of desired product: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.19 (m, 2 H), 6.96 (t, 1 H), 6.79 (m, 3 H), 6.68 (d, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.43 (d, 1 H), 3.29 (d, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H); MS (EI) 492.2 (M+H)⁺.

Step B

2-Methyl-3-(5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl)-2-phenoxy-propionic acid methyl ester



20

To a solution of triethylsilane (0.62 mL, 3.89 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at -20 °C, boron trifluoride diethyl etherate (0.49 mL, 3.89 mmol) was added. A solution of 3-{5-[1-

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 187 -

hydroxy-3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid methyl ester (650 mg, 1.30 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was then added dropwise to the BF_3 solution over 1 h, keeping the temperature at -15 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with 1 N NaOH (approx. 3.6 mL) diluted with 1.8 mL of water and the pH was adjusted to pH 4.0 using 1 N HCl and 1 N NaOH. The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). The combined organic layers were then washed with 0.1 N HCl (30 mL) and water (2 x 30 mL). Xylene (15 mL) and NaCl were added and the organics were concentrated to dryness to yield a yellow oil. The product was used in the next step without further purification: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2 H), 7.37 (m, 4 H), 7.20 (m, 1 H), 6.96 (t, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.60 (dd, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.41 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 2.78 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H); MS (EI) 476.2 (M+H) $^+$.

20

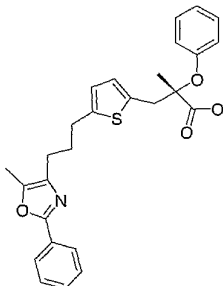
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 188 -

Step C

2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid



5 2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-
propyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionic acid methyl ester
400 mg) was dissolved in EtOH (10 mL), and then 5 N NaOH (3
mL) was added. This mixture was allowed to stir at 60 °C
for 1 h. The mixture was cooled to room temperature and
10 then acidified to pH=2 by the dropwise addition of 5 N HCl.
This acidic mixture was diluted with H₂O (10 mL) and then
extracted with CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). The organic layers were
combined, dried over NaCl, and solvent removed in vacuo
which provided 354 mg (92 %) of desired acid: ¹H NMR (400
15 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.23 (m, 1 H),
7.03 (t, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H),
3.40 (d, 1 H), 3.30 (d, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 2.52 (t, 2 H),
2.27 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H), 1.44 (s, 3 H); MS (EI) 462.2
(M+H)⁺.

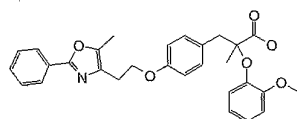
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 189 -

Example 92

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



The title compound was prepared using the
 5 representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.99-7.97 (m, 2H), 7.47 (dd, 3H, J = 5.08 Hz, 1.96 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.60), 7.07 (td, 1H, J = 6.65 Hz, 1.56 Hz), 6.89-6.80 (m, 4H), 6.63 (dd, 1H, J = 7.82 Hz, 1.56 Hz), 4.21 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.30 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.10-3.04 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₆ 488.2073, found 488.2086.

15

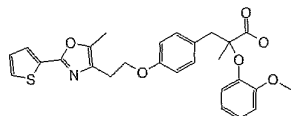
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 190 -

Example 93

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



The title compound was prepared using the
 5 representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.72 (d, 1H, J = 3.52 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 3.52 Hz), 7.18 (d,
 10 2H, J = 8.60 Hz), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 6.84-6.79 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, J = 6.65 Hz), 4.19 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.30 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.08 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for
 15 C₂₇H₂₈NO₆S 494.1637, found 494.1640.

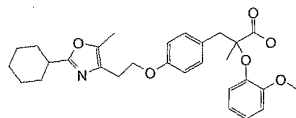
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 191 -

Example 94

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid



- 5 The title compound was prepared using the representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.18(d, 2H, J = 8.21 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 4.12 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.29 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.09 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (d, 2H, J = 12.51 Hz), 1.77 (d, 2H, J = 12.90 Hz), 1.67 (d, 1H, J = 11.73 Hz), 1.50 (q, 2H, J = 12.51 Hz), 1.37-1.21 (m, 5H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₆NO₆ 494.2543, found 494.2562.

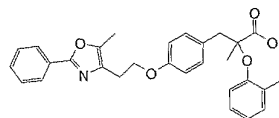
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 192 -

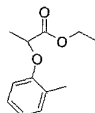
Example 95

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



Step A

5 2-o-Tolyloxy-propionic acid ethyl ester

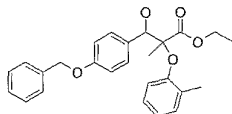


Cesium carbonate (53.86g, 165.3mmol) was added to a solution of 2-cresol (10.0g, 92.5mmol) in anhydrous DMF (500mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After five minutes, ethyl 2-bromopropionate (16.7mL, 92.5mmol, d=1.394) was added rapidly dropwise and the resultant mixture was allowed to stir at 90°C for 18h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, then extracted twice with 1N HCl and twice with water. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to provide the title compound (19.7g, 100%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.16 (d, 1H, J = 7.43 Hz), 7.11 (t, 1H, J = 7.43 Hz), 6.89 (t, 1H, J = 7.48 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 7.43 Hz), 4.75 (q, 1H, J = 6.65 Hz), 4.23 (q, 2H, J = 6.65 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.64 (dd, 3H, J = 7.04 Hz, 0.78 Hz,), 1.26 (td, 3H, J = 7.04 Hz, 0.78 Hz). R_f=0.37 in 25% ether in hexanes.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 193 -

Step B3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester

A solution of LDA (34.9mL, 52.4mmol, 1.5M in
 5 cyclohexane) in anhydrous THF (60mL) was cooled to -78°C in
 a dry ice/acetone bath and added to a solution of 2-o-
 Tolyloxy-propionic acid ethyl ester in anhydrous THF (60mL)
 also cooled to -78°C under an atmosphere of nitrogen. After
 five minutes, 4-benzyloxybenzaldehyde (5.56g, 26.2mmol) was
 10 added in one portion. After stirring for one minute, the
 reaction mixture was quenched with acetic acid (5mL,
 87.4mmol, d=1.049) and a saturated solution of aqueous NH₄Cl
 (50mL). The biphasic mixture was allowed to warm to room
 temperature and diluted with diethyl ether (1L). The
 15 organic layer was washed with water, dried over MgSO₄, and
 concentrated in vacuo. The residue was purified by flash
 column chromatography (13% ethyl acetate in hexanes) to
 provide a mixture of diastereomers of the titled compound
 (6.36g, 54%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.44-7.32 (m, 6H),
 20 7.16-6.82(m, 5H), 6.9.74-6.66 (m, 2H), 5.16(d, 1H, J = 3.52
 Hz), 5.07 (s, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (s,
 3H), 1.22-1.17 (m, 3H). R_f=0.25 in 25% ethyl acetate in
 hexanes.

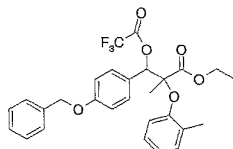
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 194 -

Step C

3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-
propionic acid ethyl ester

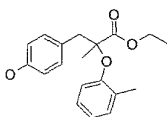


- 5 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-
 propionic acid ethyl ester (6.36g, 15.7mmol) in anhydrous
 CH₂Cl₂ (140mL) was cooled to 0°C and treated with pyridine
 (13mL, 157.2mmol, d=0.987). Trifluoroacetic anhydride
 (6.7mL, 47.2mmol, d=1.487) was added dropwise and the
 10 mixture was stirred for 2h, gradually warming to ambient
 temperature. The reaction mixture was diluted with diethyl
 ether and washed with 1N HCl, then water. The organic layer
 was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to produce
 the titled compound (7.4g, 91%) which was used without
 15 purification. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.31 (m, 7H),
 7.11 (d, 1H, J = 7.43 Hz), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.91 (t, 1H, J
 = 7.43), 6.69 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.08 (s,
 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.21
 (td, 3H, J = 7.04 Hz, 0.78 Hz). R_f=0.55 in 25% ethyl acetate
 20 in hexanes.

WO 02/16331

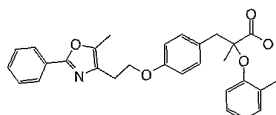
PCT/US01/22616

- 195 -

Step D3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester

- 5 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-3-(2,2,2-trifluoro-acetoxy)-propionic acid ethyl ester (7.4g, 14.3mmol) was dissolved in ethyl acetate (300mL), treated with 5% palladium on carbon (7.4g), and stirred under an atmosphere of hydrogen for 96 h. The suspension was
- 10 filtered through celite and concentrated in vacuo to provide the titled compound (4.8g, 100%) as an opaque yellow oil.
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.14(d, 1H, J = 7.82 Hz), 7.07 t, 1H, J = 8.60 Hz), 7.01 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.84 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.72 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.82
- 15 Hz), 5.96 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.26 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.12 (d, 1H, J = 13.69), 2.17 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.04 Hz). . MS [ES⁺] m/z exact mass calcd for C₁₉H₂₆NO₄ 332.1862, found 332.1860.

20

Step E3-{4-[2-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

WO 02/16331

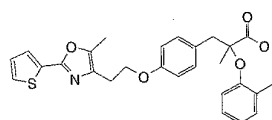
PCT/US01/22616

- 196 -

Potassium carbonate (0.078g, 0.56mmol) was added to a solution of 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester in 4A sieve-dried ethanol (2mL). The resultant mixture was stirred at 80°C under an atmosphere of nitrogen for 18 h, then diluted with ethanol (2mL). 5N NaOH (0.5mL) was added, then the reaction mixture was refluxed for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with 1N HCl, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried through a Varian ChemElut cartridge, concentrated in vacuo, and purified by LCMS. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.96-7.92 (m, 2H), 7.40 (t, 3H, J = 3.13 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 6.65 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.80 (t, 4H, J = 6.65 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.25 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.19 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₀NO₅ 472.2124, found 472.2129.

Example 96

2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-2-o-tolyloxy-propionic acid



The title compound was prepared using the representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and

WO 02/16331

PCT/US01/22616

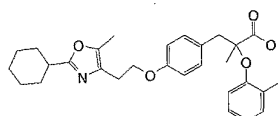
- 197 -

toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): • 7.59 (dd, 1H, J = 3.91 Hz, 1.17 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 3.91 Hz, 1.17 Hz), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.91 (t, 1H, J = 7.43 Hz), 6.82-6.77 (m, 3H), 4.15 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 3.25 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.19 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for C₂₇H₂₈NO₅S 478.1688, found 478.1676.

10

Example 97

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid



15 The title compound was prepared using the representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.11 (m, 3H), 7.06 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.60 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 8.60 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 5H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for C₂₉H₃₆NO₅ 478.2593, found 478.2611.

20

25

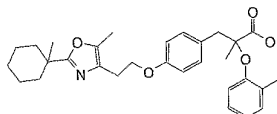
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 198 -

Example 98

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-o-tolyloxy-propionic acid



The title compound was prepared using the
 5 representative Standard Procedure (E) from 3-(4-Hydroxy-
 phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid ethyl ester and
 Toluene-4-sulfonic acid 2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-
 oxazol-4-yl]-ethyl ester. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.11
 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.91 (t, 1H, *J* = 7.82 Hz), 6.81
 10 (d, 1H, *J* = 8.60 Hz), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz), 4.10 (t,
 2H, *J* = 6.26 Hz), 3.24 (d, 1H, *J* = 14.08 Hz), 3.18 (d, 1H, *J*
 = 14.08 Hz), 2.93 (t, 2H, *J* = 6.26 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.17
 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 8H), 1.40-1.34 (m,
 3H), 1.27 (s, 3H). MS [EI+] 492 (M+H)⁺, [EI-] 490 (M-H)⁺.

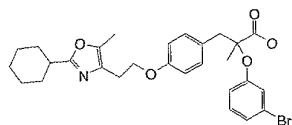
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 199 -

Example 99

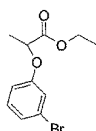
2-(3-Bromo-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid



5

Step A

2-(3-Bromo-phenoxy)-propionic acid ethyl ester



Cesium carbonate (57.8g, 177.4mmol) was added to a solution of 3-bromophenol (10.23g, 59.1mmol) in anhydrous DMF (500mL) at room temperature under an atmosphere of nitrogen. After five minutes, ethyl 2-bromopropionate (7.7mL, 59.1mmol, d=1.394) was added rapidly dropwise and the resultant mixture was allowed to stir at 90°C for 18h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether and extracted twice with 1N HCl and three times with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (25% ether in hexanes) to provide the titled compound (14.8g, 97%) as a light yellow oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃):

8 7.13-7.07 (m, 3H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.79 (dt, 1H, J = 7.63 Hz, 2.35 Hz), 4.70 (q, 1H, J = 6.75 Hz), 4.23 (q, 2H, J

WO 02/16331

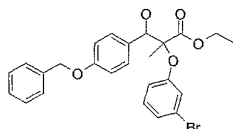
PCT/US01/22616

- 200 -

= 3.52 Hz), 1.60 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.04 Hz) . R_f =0.36 in 25% ether in hexanes.

Step B

- 5 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(3-bromo-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester



- A solution of LDA (39.7mL, 59.5mmol, 1.5M in cyclohexane) in anhydrous THF (90mL) was cooled to -78°C in a dry ice/acetone bath and added to a solution of 2-(3-Bromo-phenoxy)-propionic acid ethyl ester in anhydrous THF (90mL) also cooled to -78°C under an atmosphere of nitrogen. After five minutes, 4-benzyloxybenzaldehyde (6.3g, 29.8mmol) was added in one portion. After stirring for one minute, the reaction mixture was quenched with acetic acid (5.7mL, 99.2mmol, $d=1.049$) and a saturated solution of aqueous NH_4Cl (80mL). The biphasic mixture was allowed to warm to room temperature and diluted with diethyl ether (1L). The organic layer was washed with water, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (17% ethyl acetate in hexanes) to provide a mixture of diastereomers of 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(3-bromo-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (10.0g, 62%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): •
- 7.42-7.28 (m, 6H), 7.19-7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, 2H, J = 6.75 Hz, 1.76 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 6.45 Hz, 1.47 Hz), 5.21-5.02

WO 02/16331

PCT/US01/22616

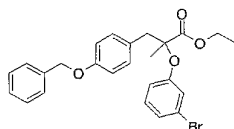
- 201 -

(m, 3H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 3.39 (s, 1H), 1.23 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz). $R_f=0.22$ in 25% ethyl acetate in hexanes.

5

Step C

3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2-(3-bromo-phenoxy)-2-methyl-
propionic acid ethyl ester



3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2-(3-bromo-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionic acid ethyl ester (10.0g, 20.7mmol) was
 10 added slowly to a -20°C solution of triethylsilane (9.9mL, 62.0mmol, $d=0.728$) and boron trifluoride etherate (15.3mL, 124.0mmol, $d=1.154$) in anhydrous CH_2Cl_2 (370mL). The mixture was stirred for 6h, gradually warming to 0°C . The reaction mixture was quenched with a saturated solution of
 15 aqueous sodium carbonate and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , concentrated in vacuo, and purified by flash column chromatography to provide the titled compound (3.7g, 38%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.33 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.15-7.05 (m, 3H),
 20 6.94 (dt, 2H, $J = 8.60$ Hz), 6.78 (dt, 1H, $J = 7.82$ Hz), 2.35 Hz), 4.23 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 3.28 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.19 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 1.45 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz). $R_f=0.46$ in 25% ethyl acetate in hexanes.

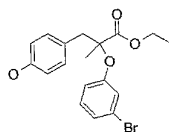
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 202 -

Step D

2-(3-Bromo-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic
acid ethyl ester



3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-(3-bromo-phenoxy)-2-methyl-
 5 propionic acid ethyl ester (3.7g, 7.8mmol) was dissolved in
 ethanol (140mL), treated with 5% palladium on carbon
 (0.37g), and stirred under an atmosphere of hydrogen for 2
 h. The suspension was filtered through celite and
 concentrated in vacuo. The residue was purified by flash
 10 column chromatography (25% ethyl acetate in hexanes) to
 provide a mixture of the title compound and 3-(4-Hydroxy-
 phenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester as a
 light yellow oil (2.8g, 94%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ
 7.24-6.94 (m, 4H), 6.836.80 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 3H), 5.12
 15 (s, 1H), 4.19 (q, 2H, J = 7.04 Hz), 3.24 (d, 1H, J = 13.69
 Hz), 3.06 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.26-1.17 (m,
 3H). MS [BI-] 377 (M-H)⁺. R_f=0.24 in 25% ethyl acetate in
 hexanes.

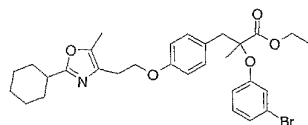
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 203 -

Step E

2-(3-Bromo-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester



Cesium carbonate (2.98g, 9.2mmol) was added to a solution of 2-(3-Bromo-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester, 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester, and toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester in DMF (60mL). The resultant mixture was stirred at 65°C under an atmosphere of nitrogen for 18 h, then diluted with diethyl ether. The organic layer was washed with 1N HCl and water, dried over MgSO₄, concentrated in vacuo, and purified by flash column chromatography (9% acetone in hexanes) to provide an unseparated mixture of 2-(3-Bromo-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester and 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (3.3g, 80%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.24-6.92 (m, 5H), 6.81-6.69 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 5H), 3.22 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.10 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 6.65 Hz), 2.66 (tt, 1H, J = 11.73 Hz, 3.52 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.01 (d, 2H, J = 13.30 Hz), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.66 (d, 1H, J = 11.73 Hz), 1.55-1.17 (m, 6H). MS [EI+] 571 (M+H)⁺.

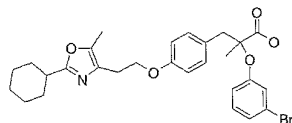
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 204 -

Step F

2-(3-Bromo-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid



- 5 5N NaOH (0.5mL) was added to a solution of 2-(3-Bromo-
 phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-
 ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester and 3-
 {4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-
 methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester in ethanol
 10 (4mL). The resultant mixture was refluxed under an
 atmosphere of nitrogen for 2 h, then cooled to ambient
 temperature. The reaction mixture was concentrated in
 vacuo, diluted with 1N HCl, and extracted with CH₂Cl₂. The
 organic layer was dried through a Varian ChemElut cartridge,
 15 concentrated in vacuo, and purified by LCMS. ¹H NMR
 (400MHz, CDCl₃): δ 7.17 (m, 5H), 6.90-6.76 (m, 3H), 4.12 (t,
 2H, J = 6.26 Hz), 3.22 (d, 1H, J = 13.69 Hz), 3.10 (d, 1H, J
 = 13.69 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 6.26 Hz), 2.90-2.68 (m, 1H),
 2.30 (s, 3H), 2.01 (d, 2H, J = 13.30 Hz), 1.79 (d, 2H, J =
 20 12.90 Hz), 1.69 (d, 1H, J = 13.30 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.58-
 1.21 (m, 4H). MS [EI+] 543 (M+H)⁺.

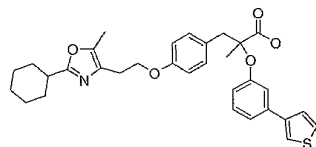
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 205 -

Example 100

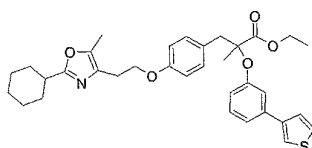
3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionic acid



5

Step A

3-(4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl)-
2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionic acid ethyl
ester



- 10 Add palladium acetate (8mg, 0.04mmol) to a solution of
 2-(3-Bromo-phenoxy)-3-(4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-
 yl)-ethoxy]-phenyl)-2-methyl-propionic acid (0.204g,
 0.36mmol), thiophene-3-boronic acid (91mg, 0.71mmol),
 triphenylphosphine (19mg, 0.07mmol), and potassium fluoride
 15 (51mg, 1.07mmol) in anhydrous THF (3mL). Reflux the
 reaction mixture for 18 h under an atmosphere of nitrogen.
 Dilute the cooled reaction mixture with ethyl acetate and
 wash with water and brine. The organic layer was dried over
 Na₂SO₄, concentrated in vacuo, and purified by flash column
 20 chromatography (9% acetone in hexanes) to provide a mixture

WO 02/16331

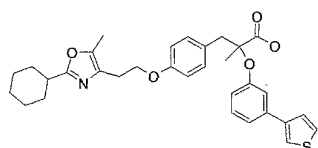
PCT/US01/22616

- 206 -

of the titled compound and 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester (70mg, 34%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.19 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.07 (m, 1H), 6.80 (2H, $J = 8.60$ Hz), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.19 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 4.12 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 13.69$ Hz), 2.85 (t, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (d, 2H, $J = 11.73$ Hz), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.67 (h, 1H, $J = 11.73$ Hz), 1.59 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.37-1.23 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.04$ Hz). MS [EI+] 574 (M+H) $^+$. $R_f=0.08$ in 9% ethyl acetate in hexanes.

Step B

15 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionic acid



5N NaOH (0.5mL) was added to a solution of 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionic acid ethyl ester and 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester in ethanol (4mL). The resultant mixture was refluxed under an atmosphere of nitrogen for 2 h, then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with 1N HCl, and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried through a Varian ChemElut cartridge,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 207 -

concentrated in vacuo, and purified by LCMS. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.78 (d, 2H, $J = 8.60$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 3.13 (d, 1H, $J = 14.08$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, 2H, $J = 12.51$ Hz), 1.77 (d, 2H, $J = 12.51$), 1.67 (d, 2H, $J = 12.51$), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.37-1.19 (m, 2H). MS [ES+] m/z exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ 546.2314, found 546.2308.

10

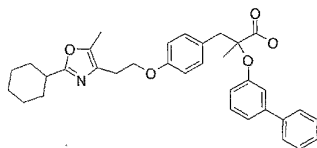
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 208 -

Example 101

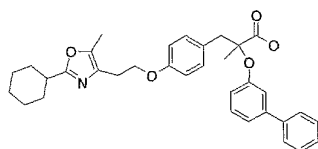
2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester



5

Step A

2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester



- Add palladium acetate (8mg, 0.04mmol) to a solution of
- 10 2-(3-Bromo-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid (0.204g, 0.36mmol), thiophene-3-boronic acid (91mg, 0.71mmol), triphenylphosphine (19mg, 0.07mmol), and potassium fluoride (51mg, 1.07mmol) in anhydrous THF (3mL). Reflux the
- 15 reaction mixture for 18 h under an atmosphere of nitrogen. Dilute the cooled reaction mixture with ethyl acetate and wash with water and brine. Dry the organic layer over Na₂SO₄, concentrate in vacuo, and purify by flash column chromatography (9% acetone in hexanes) to provide a mixture

WO 02/16331

PCT/US01/22616

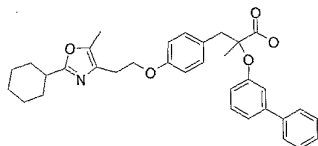
- 209 -

of the titled compound and 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, 1H, J = 7.04 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 7.35-7.13 (m, 6H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.81 (s, 4H), 4.22-4.13 (m, 4H), 3.26 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.87-2.66 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (d, 2H, J = 11.23 Hz), 1.80 (m, 10H), 1.21 (t, 3H, J = 7.04 Hz). MS $[\text{EI}^+]$ 568 $(\text{M}+\text{H})^+$. R_f =0.14 in 25% acetone in hexanes.

10

Step B

2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid



5N NaOH (0.5mL) was added to a solution of 2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester and 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionic acid ethyl ester in ethanol (4mL). The resultant mixture was refluxed under an atmosphere of nitrogen for 2 h, then cooled to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, diluted with 1N HCl, and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried through a Varian ChemElut cartridge, concentrated in vacuo, and purified by LCMS. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, 2H, J = 7.82 Hz), 7.41 (t, 2H, J

25

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 210 -

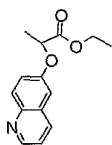
= 7.04 Hz), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, 3H, J = 8.21 Hz),
 7.12-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 8.60 Hz), 7.82 (d, 2H, J
 = 8.60 Hz), 4.13 (t, 2H, J = 5.47 Hz), 3.26 (d, 1H, J =
 14.08 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 14.08 Hz), 2.95 (t, 3H, J = 5.47
 5 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.00 (d, 2H, J = 12.51 Hz), 1.79 (d, 2H,
 J = 13.30 Hz), 1.70-1.21 (m, 8H). MS [EI+] 540 (M+H)⁺.

Example 104

10 2-Methyl-3-(4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-
phenyl)-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid

Step A

2-(Quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester



15 A mixture of 2-bromo-propionic acid ethyl ester (14.6
 mL, 0.112 mol), quinolin-6-ol (16.3 g, 0.112 mol) and Cs₂CO₃
 (44 g, 0.135 mol) in 500 mL of DMF was heated to 90 °C for
 overnight. The mixture was filtered and diluted with Et₂O
 20 (500 mL). Organic layer was washed with water and brine.
 The combined aqueous layer was then extracted with EtOAc.
 Combined organic layer was washed with water and brine,
 dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Crude
 material was purified by chromatography (R_f = 0.3 in
 25 hexanes/acetone = 1:1) to give 22 g of title compound as
 light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, 1H, J
 = 4.0, 0.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.01 (d, 1H, J =

WO 02/16331

PCT/US01/22616

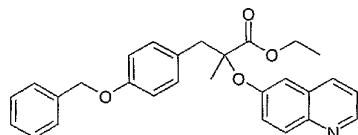
- 211 -

8.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 4.89 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.27-4.20 (m, 2H), 1.69 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

5

Step B

3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-
propionic acid ethyl ester



10

To a LDA solution (42 mL, 1.5 M solution in THF) in 65 mL of dry THF at -78°C , a solution of 2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester (8.61 g, 0.035 mol) in 65 mL of dry THF was cannulated in. The resulting solution is

15 allowed to stand at -78°C for 3 min. Solid 4-benzyloxy-benzaldehyde (6.71 g, 0.032 mol) was added and resulting mixture was allowed to stand at -78°C for 5 min until all solid dissolved in the solution. Reaction was then quenched with AcOH (6.03 mL, 0.105 mol) in 60 mL of THF at -78°C .

20 The mixture was then diluted with Et_2O and washed with sat' NH_4Cl , water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude material was purified by chromatography to give 3-(4-benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester in

25 86% yield. A solution of 2.75 g of 3-(4-benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic

WO 02/16331

PCT/US01/22616

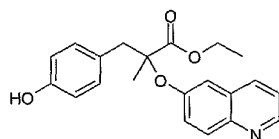
- 212 -

acid ethyl ester (6.01 mmol), trifluoroacetic acid (2.8 mL, 36.1 mmol), triethylsilane (5.8 mL, 36.1 mmol) in 80 mL of dichloroethane was heated to reflux for 50 h. The mixture was cooled to r.t. and diluted with Et₂O and washed with sat' NaHCO₃, water and brine. Organic layer was dried over Mg SO₄, filtered and concentrated. Residue was purified by chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂) to give 86% of title compound as light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, 1H, *J* = 4.4, 1.6 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.45-7.32 (m, 7H), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.06 (s, 2H), 4.23 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.38, 3.18 (ABq, 2H, *J* = 13.8 Hz), 1.53 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). MS(ES⁺) *m/z* mass calcd for C₂₈H₂₈NO₄ (*m* + 1) 442, found 442.

15

Step C

3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester



A solution of 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester (2.65 g, 6.0 mmol) in 100 mL of EtOH with 5% Pd/C (530 mg, 20 w%) was allowed to stand under 1 atm H₂ for 6 h. Catalyst was filtered off and organic solvent was removed under vacuum. Residue was then dissolved in 200 mL of toluene. 530 mg of 10% Pd/C was added. The mixture was heated to reflux under air for overnight. Reaction was

25

WO 02/16331

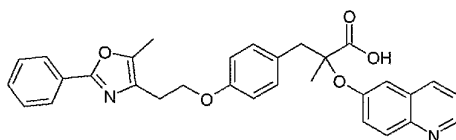
PCT/US01/22616

- 213 -

cooled to r.t. and catalyst was filtered off. Organic solvent was removed under vacuum and crude material was clean for next step without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.4 Hz), 8.04 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.8 Hz), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.35, 3.13 (ABq, 2H, *J* = 13.6 Hz), 1.52 (s, 3H), 1.19 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). MS(ES⁺) *m/z* 10 mass calcd for C₂₁H₂₂NO₄ (*m* + 1) 352, found 352.

Step D

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid



A solution of toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (94 mg, 0.26 mmol), 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester (77.3 mg, 0.22 mmol) and K₂CO₃ (61 mg, 0.44 mmol) in 2 mL of EtOH was heated to 80 °C for overnight. Then 5N NaOH (0.26 mL, 1.3 mmol) was added and reaction mixture was stand at same temperature for 2 h. The mixture was cooled off to r.t. and organic solvent was removed under vacuum. Residue was then dissolved in CH₂Cl₂ and 1N HCl. Aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2 x). Combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄,

WO 02/16331

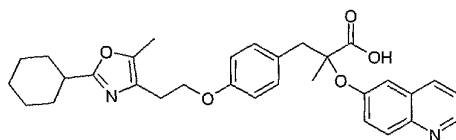
PCT/US01/22616

- 214 -

filtered and concentrated. Residue was purified by MS/LC to give title compound as white solid (55.6 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.17 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.29, 3.11 (ABq, 2H, *J* = 13.4 Hz), 2.90 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES⁺) *m/z* exact mass calcd for C₃₁H₂₉N₂O₅ (m+1) 509.2076, found 509.2095.

Example 105

3-(4-{2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy}-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid



A solution of Toluene-4-sulfonic acid 2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (96 mg, 0.26 mmol), 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(quinolin-6-yloxy)-propionic acid ethyl ester (77.3 mg, 0.22 mmol) and K₂CO₃ (61 mg, 0.44 mmol) in 2 mL of EtOH was heated to 80 °C for overnight. Then 5N NaOH (0.26 mL, 1.3 mmol) was added and reaction mixture was stand at same temperature for 2 h. The mixture was cooled off to r.t. and organic solvent was removed under vacuum. Residue was then dissolved in CH₂Cl₂ and 1N HCl. Aqueous layer was washed with CH₂Cl₂ (2 x). Combined

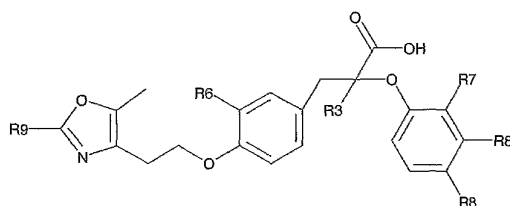
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 215 -

organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Residue was purified by MS/LC to give title compound as white solid (54.5 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.6$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.2, 4.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.8$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.15, 6.82 (ABq, 4H, $J = 8.6$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.29, 3.11 (ABq, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.76 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.46-1.14 (m, 5H), 1.42 (s, 3H). HRMS (ES $^+$) m/z exact mass calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ ($m+1$) 515.2546, found 515.2567.

Additional compounds of the present invention, having the structural formula shown below, were synthesized by methods similar to those described in the previous examples.



These additional compounds are further exemplified in the following table.

20

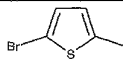
Table I

Example	R9	R6	R3	R7	meta R8	para R8
92	phenyl	H	CH3	H	H	OCH3
93	cyclohexyl	H	CH3	H	t-butyl	H
94	phen-butyl	H	CH3	H	H	H

WO 02/16331

PCT/US01/22616

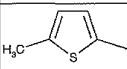
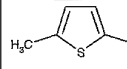
- 216 -

95	phenyl	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
96	morpholino	H	CH ₃	H	H	H
97	phenethyl	H	CH ₃	H	H	H
98	phenethyl	H	CH ₃	H	H	t-butyl
99	phenethyl	H	CH ₃	H	H	F
100	phenethyl	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
101	phenethyl	H	CH ₃	H	CH ₃	H
102	phenethyl	H	CH ₃	H	CF ₃	H
103	phenethyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
104	phenethyl	H	CH ₃	H	F	H
105	phenethyl	H	CH ₃	H	H	Cl
106	phenethyl	H	C ₂ H ₅	H	H	H
107	phenethyl	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
108	benzyl	H	CH ₃	H	H	F
109	benzyl	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
110	benzyl	H	CH ₃	H	CH ₃	H
111	benzyl	H	CH ₃	H	CF ₃	H
112	benzyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
113	benzyl	H	CH ₃	H	F	H
114	benzyl	H	CH ₃	H	H	Cl
115	benzyl	H	C ₂ H ₅	H	H	H
116	benzyl	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
117		H	CH ₃	H	H	H
118		H	CH ₃	H	H	H
119	1-methyl-cyclohexyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
120	3-thienyl	H	CH ₃	H	H	H

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 217 -

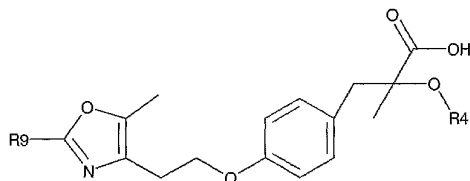
121	phenyl	H	CH3	OCH3	H	H
122	2-thienyl	H	CH3	OCH3	H	H
123	cyclohexyl	H	CH3	OCH3	H	H
124		H	CH3	H	H	CH3
125	phenyl	H	CH3	CH3	H	H
126	2-thienyl	H	CH3	CH3	H	H
127	cyclohexyl	H	CH3	CH3	H	H
128	1-methyl-cyclohexyl	H	CH3	CH3	H	H
129	t-butyl	H	CH3	H	H	H
130		H	CH3	H	H	CF3
131	cyclohexyl	H	CH3	H	H	t-butyl
132	morpholino	H	CH3	H	H	t-butyl
133	cyclohexyl	H	CH3	H	3-thienyl	H
134	cyclohexyl	H	CH3	H	phenyl	H
135	cyclohexyl	H	CH3	H	Br	H
136	cyclohexyl	H	CH3	H	H	t-butyl
137	phenyl	H	CH3	H	Cl	H
138	2-thienyl	H	CH3	H	Cl	H
139	1-methyl-cyclohexyl	H	CH3	H	Cl	H
140	1-methyl-cyclohexyl	H	CH3	F	H	H

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 218 -

Other compounds of the present invention, having the structural formula shown below, were also synthesized by methods similar to those described in the previous examples.



5

These additional compounds are further exemplified in the following table.

Table II

Example	R9	R4
141	phenyl	quinolyl
142	2-thienyl	quinolyl
143	cyclohexyl	quinolyl
144	phenyl	1,2,3,4-tetrahydronaphthyl
145	cyclohexyl	1,2,3,4-tetrahydronaphthyl
146	1-methyl-cyclohexyl	1,2,3,4-tetrahydronaphthyl
147	phenyl	pyridyl

10

Binding and Cotransfection Studies

The in vitro potency of compounds in modulating PPAR α and PPAR γ receptors were determined by the procedures detailed below. DNA-dependent binding (ABCD binding) was carried out using SPA technology with PPAR receptors. Tritium-labeled PPAR α and PPAR γ agonists were used as radioligands for generating displacement curves and IC₅₀.

15

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 219 -

values with compounds of the invention. Cotransfection assays were carried out in CV-1 cells. The reporter plasmid contained an acylCoA oxidase (AOX) PPRE and TK promoter upstream of the luciferase reporter cDNA. Appropriate PPARs and RXR α were constitutively expressed using plasmids containing the CMV promoter. For PPAR α and PPAR β , interference by endogenous PPAR γ in CV-1 cells was an issue. In order to eliminate such interference, a GAL4 chimeric system was used in which the DNA binding domain of the transfected PPAR was replaced by that of GAL4, and the GAL4 response element was utilized in place of the AOX PPRE. Cotransfection efficacy was determined relative to PPAR α agonist and PPAR γ agonist reference molecules. Efficacies were determined by computer fit to a concentration-response curve, or in some cases at a single high concentration of agonist (10 μ M). For binding or cotransfection studies with receptors other than PPARs, similar assays were carried out using appropriate ligands, receptors, reporter constructs, etc., for that particular receptor.

These studies were carried out to evaluate the ability of compounds of the invention to bind to and/or activate various nuclear transcription factors, particularly huPPAR α ("hu" indicates "human") and huPPAR γ . These studies provide in vitro data concerning efficacy and selectivity of compounds of the invention. Furthermore, binding and cotransfection data for compounds of the invention were compared with corresponding data for marketed compounds that act on either huPPAR α or huPPAR γ .

Binding and cotransfection data for representative compounds of the invention are compared with corresponding data for reference compounds in Table III.

5

Table III

Comparison of binding IC_{50} values and cotransfection efficacy data of compounds of the invention to reference compounds.

Example	huPPAR α		huPPAR γ	
	IC_{50} (nM)	CTF Efficacy (%)	IC_{50} (nM)	CTF Efficacy (%)
1	40	70	10	79
2	1250	59	476	400
3	22	70	7	74
4	39	80	9	63
5	542	65	170	75
6	23	72	7	70
7	27	82	58	72
8	63	54	24	75
9	41	61	11	73
17	68	129	67	105
18	72	102	60	112
19	85	64	80	23
22	70	51	85	12
23	63	40	81	17
25	73	95	70	106
27	75	46	76	15
29	116	65	48	82
31	53	63	19	73
34	91	112	77	76

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 221 -

35	66	78	79	21
36	72	70	88	21
40	50	77	10	110
41	66	49	109	11
44	157	54	159	73
49	175	63	655	58
51	64	152	80	48
52	62	108	76	61
58	60	149	66	41
61	64	52	84	12
62	58	101	79	35
64	67	50	112	11
65	71	46	82	24
67	61	34	65	11
71	78	142	81	50
76	76	63	83	24
78	75	52	89	17
80	76	84	80	30
86	55	24	72	7
88	58	61	16	78
91	215	47	51	62
Troglitazone	94,500	0	1180	80
Fenofibric acid	68,000	16	125,000	0

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 222 -

Evaluation of Triglyceride and Cholesterol Level
in HuapoAI Transgenic Mice

Five to six week old male mice, transgenic for human apoAI [C57Bl/6-tgn(apoal)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] were housed five per cage (10"X20"X8" with aspen chip bedding) with food (Purina 5001) and water available at all times. After an acclimation period of 2 weeks, animals were individually identified by ear notches, weighed, and assigned to groups based on body weight. Beginning the following morning, mice were dosed daily by oral gavage for 7 days using a 20 gauge, 1½" curved disposable feeding needle (Popper & Sons). Treatments were test compounds (30 mg/kg), a positive control (fenofibrate, 100 mg/kg) or vehicle [1% carboxymethylcellulose (w/v)/ 0.25% Tween80 (w/v); 0.2 ml/mouse]. Prior to termination on day 7, mice were weighed and dosed. Three hours after dosing, animals were anesthetized by inhalation of isoflurane (2-4%; Abbott Laboratories, Chicago, IL) and blood obtained via cardiac puncture (0.7-1.0 ml). Whole blood was transferred to serum separator tubes (Vacutainer SST), chilled on ice, and permitted to clot. Serum was obtained after centrifugation at 4°C and frozen until analysis for triglycerides, total cholesterol, compound levels, and serum lipoprotein profile by fast protein liquid chromatography (FPLC) coupled to an inline detection system. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.

The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 60-80 mg/dl, which were reduced by the positive control fenofibrate (33-58 mg/dl with a mean reduction of 37%). The animals dosed with vehicle had

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 223 -

average total serum cholesterol values of 140-180 mg/dl, which were increased by fenofibrate (190-280 mg/dl, with a mean elevation of 41%). Triglyceride serum levels for animals receiving compounds of the invention are reported in Table IV in mg/dl. When subject to FPLC analysis, pooled sera from vehicle-treated hu apoAI transgenic mice had a high density lipoprotein cholesterol (HDLc) peak area which ranged from 47 v-sec to 62 v-sec. Fenofibrate increased the amount of HDLc (68-96 v-sec with a mean percent increase of 48%). Test compounds are reported in terms of percent increase in the area under the curve as indicated in Table V.

Table IV: Triglyceride serum levels in mice receiving a compound of the invention.

Example	Reduction in Triglyceride Serum Level (Percent)
<u>1</u>	<u>41.3</u>
2	-12.9
4	58.3
5	19.7
6	38.5
7	42.1
9	19.8
17	78.7
18	69.0
19	40.0
22	19.5
23	52.5
25	35.5
27	36.8
34	57.1
35	32.3
36	23.0
40	77.6
41	57.8
51	72.8
52	75.9
58	26.5
61	17.6

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 225 -

62	2.5
64	43.0
65	54.0
67	67.8
76	27.1
78	64.8
80	36.6
86	30.1

Table V

Percent increase of HDLc serum levels in mice receiving a
 5 compound of the invention over mice receiving vehicle

Example	% HDLc Increase
1	83
2	25
3	67
4	24
5	30
6	85
7	39
8	34
9	123
17	119
18	141
19	89
22	29
23	54
25	8
27	49
29	78

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 226 -

31	114
34	95
35	77
36	30
40	131
41	96
44	151
49	17
51	122
52	185
58	74
61	72
62	72
64	66
65	75
67	76
71	34
76	26
78	95
80	123
86	36
88	86
91	46

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 227 -

Evaluation of Glucose Levels in db/db Mice

Five week old male diabetic (db/db) mice [C57BLKs/j-m
+/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] or lean
littermates (db+) were housed 6 per cage (10"x20"x8" with
5 aspen chip bedding) with food (Purina 5015) and water
available at all times. After an acclimation period of 2
weeks, animals were individually identified by ear notches,
weighed, and bled via the tail vein for determination of
initial glucose levels. Blood was collected (100 µl) from
10 unfasted animals by wrapping each mouse in a towel, cutting
the tip of the tail with a scalpel, and milking blood from
the tail into a heparinized capillary tube (Fisher) balanced
on the edge of the bench. Sample was discharged into a
heparinized microtainer with gel separator (VWR) and
15 retained on ice. Plasma was obtained after centrifugation
at 4°C and glucose measured immediately. Remaining plasma
was frozen until the completion of the experiment, when
glucose and triglycerides were assayed in all samples.
Animals were grouped based on initial glucose levels and
20 body weights. Beginning the following morning, mice were
dosed daily by oral gavage for 7 days using a 20 gauge, 1½"
curved disposable feeding needle. Treatments were test
compounds (30 mg/kg), a positive control agent (30 mg/kg) or
vehicle [1% carboxymethylcellulose (w/v)/ 0.25% Tween80
25 (w/v); 0.3 ml/mouse]. On day 7, mice were weighed and bled
(tail vein) 3 hours after dosing. Twenty-four hours after
the 7th dose (i.e., day 8), animals were bled again (tail
vein). Samples obtained from conscious animals on days 0, 7
and 8 were assayed for glucose. After the 24 hour bleed,
30 animals were weighed and dosed for the final time. Three
hours after dosing on day 8, animals were anesthetized by

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 228 -

inhalation of isoflurane and blood obtained via cardiac puncture (0.5-0.7 ml). Whole blood was transferred to serum separator tubes, chilled on ice and permitted to clot.

Serum was obtained after centrifugation at 4°C and frozen until analysis for compound levels. After sacrifice by cervical dislocation, the liver, heart and epididymal fat pads were excised and weighed.

The animals dosed with vehicle had average triglycerides values of 170-230 mg/dl, which were reduced by the positive PPAR γ control (70-120 mg/dl with a mean reduction of 50%). Male db/db mice were hyperglycemic (average glucose of 680-730 mg/dl on the 7th day of treatment), while lean animals had average glucose levels between 190-230 mg/dl. Treatment with the positive control agent reduced glucose significantly (350-550 mg/dl with a mean decrease towards normalization of 56%). Test compounds are reported in Table VI in terms of glucose normalization (i.e., 100% normalization would be glucose levels in treated db/db mice which did not differ from lean values).

Glucose was measured colorimetrically using commercially purchased reagents (Sigma #315-500). According to the manufacturers, the procedures were modified from published work (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. *Clin Chem*, 20:470-5 (1974) and Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. *Abstract of papers 129th Meeting ACS*, 31C (1956).); and depend on the release of a mole of hydrogen peroxide for each mole of analyte, coupled with a color reaction first described by Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*, 6:24 (1969)). The absorbance of

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 229 -

the dye produced is linearly related to the analyte in the sample. The assays were further modified in our laboratory for use in a 96 well format. Standards (Sigma #339-11, Sigma #16-11, and Sigma #CC0534 for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively), quality control plasma (Sigma # A2034), and samples (2 or 5 μ l/well) were measured in duplicate using 200 μ l of reagent. An additional aliquot of sample, pipetted to a third well and diluted in 200 μ l water, provided a blank for each specimen. Plates were incubated at room temperature (18, 15, and 10 minutes for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively) on a plate shaker (DPC Micormix 5) and absorbance read at 500 nm (glucose and total cholesterol) or 540 nm (triglycerides) on a plate reader (Wallac Victor 1420). Sample absorbances were compared to a standard curve (100-800, 10-500, and 100-400 mg/dl for glucose, triglycerides and total cholesterol, respectively). Values for the quality control sample were always within the expected range and the coefficient of variation for samples was below 10%. All samples from an experiment were assayed at the same time to minimize inter-assay variability.

Serum lipoproteins were separated and cholesterol quantitated with an in-line detection system. Sample was applied to a Superose® 6 HR 10/30 size exclusion column (Amersham Pharmacia Biotech) and eluted with phosphate buffered saline-EDTA at 0.5 ml/min. Cholesterol reagent (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) at 0.16 ml/min mixed with the column effluent through a T-connection and the mixture passed through a 15 m x 0.5 mm id knitted tubing reactor immersed in a 37 C water bath. The colored product produced in the presence of cholesterol was monitored in the flow

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 230 -

stream at 505 nm and the analog voltage from the monitor was converted to a digital signal for collection and analysis. The change in voltage corresponding to change in cholesterol concentration was plotted vs time and the area under the curve corresponding to the elution of VLDL, LDL and HDL was calculated using Perkin Elmer Turbochrome software.

Table VI
Percent glucose normalisation values in db/db mice.

10

Example	Glucose Normalisation
1	95
2	9
3	85
4	74
5	80
6	86
7	86
8	97
9	95
17	112
18	110
19	95
22	85
23	97
25	73
27	86
29	86
34	80
35	84

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 231 -

36	92
40	103
41	101
44	83
51	88
52	98
58	81
61	79
62	79
64	97
65	99
67	96
71	97
76	97
78	86
80	83
86	92
88	92
91	71

EQUIVALENTS

5

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein
10 without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

WO 02/16331

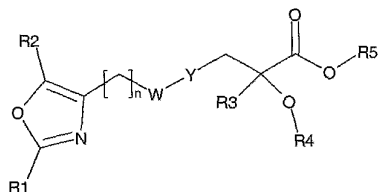
PCT/US01/22616

- 232 -

CLAIMS

We claim:

- 5 1. A compound represented by the following structural formula:



- 10 and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:

- (a) R1 an unsubstituted or substituted group selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclo-alkyl, aryl-C1-C4 alkyl, heteroaryl-C1-C4 alkyl, cycloalkyl-C1-C4 alkyl, or t-butyl;
- 15 (b) R2 is H, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl or phenyl;
- (c) n is 2, 3, or 4;
- 20 (d) W is CH₂, CH(OH), C(O) or O;
- (e) Y is an unsubstituted or substituted group consisting of thiophen-2,5-diyl or phenylene;
- (f) R3 is a C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
- (g) R4 is a substituted or unsubstituted phenyl,

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 233 -

- (h) naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, pyridyl, quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl group; and
- (i) R5 is H, C1-C4 alkyl, or aminoalkyl.
- 5 2. A compound of Claim 1 comprising 2-(2-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid.
- 10 3. A compound of Claim 1 comprising which is 2-(2-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid.
- 15 4. A compound of Claim 1 comprising 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionic acid.
- 20 5. A compound of Claim 1 comprising 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-o-tolyloxy-propionic acid.
- 25 6. A compound of Claim 1 comprising 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-o-tolyloxy-propionic acid.
- 30 7. A compound of Claim 1 comprising 2-Methyl-3-{4-[2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy]-phenyl}-2-o-tolyloxy-propionic acid.
- 35 8. A compound of Claim 1 comprising 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionic acid.
9. A compound of Claim 1 comprising 2-Methyl-3-{4-[2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy]phenyl}-2-o-tolyloxy-propionic acid.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

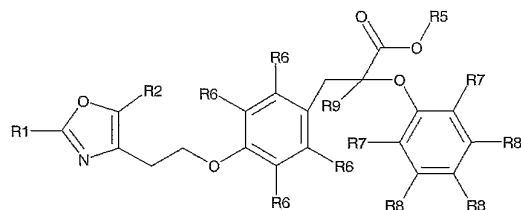
- 234 -

10. A compound of Claim 1 comprising 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionic acid.
- 5 11. A compound of Claim 1 comprising 2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid ethyl ester.
- 10 12. A compound of Claim 1 comprising 2-(3-Chloro-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionic acid.
- 15 13. A compound of Claim 1 comprising 2-(3-Chloro-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionic acid
14. A compound of Claim 1 wherein n is 2.
- 20 15. A compound of Claims 1 or 2 wherein W is O.
16. A compound of Claims 1, 2 or 3 wherein Y is phenylene.
17. A compound of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein R2 and R3 are
25 each methyl.
18. A compound of Claims 1, 2, 3, 4 or 5 wherein R4 is substituted or unsubstituted phenyl.
- 30 19. A compound of Claims 1, 2, 3, 4, 5, or 6 wherein R5 is H.
20. A compound represented by the following structural
35 formula:

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 235 -



and pharmaceutically acceptable salts, solvates
and hydrates thereof, wherein:

5

- (a) R1 an unsubstituted or substituted group
selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl,
heterocyclo-alkyl, aryl-C1-C4 alkyl,
heteroaryl-C1-C4 alkyl, cycloalkyl-C1-C4
10 alkyl, or t-butyl;
- (b) R2 is H, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl or
phenyl;
- (c) R5 is H, C1-C4 alkyl, or aminoalkyl;
- (d) R6 are each, independently, H, C1-C4 alkyl or
15 C1-C4 alkoxy;
- (e) R7 are each, independently, H, halo, C1-C4
alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4
haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8
cycloalkyl, thienyl or phenyl;
- (f) R8 are each, independently, H, halo, C1-C4
20 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4
haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8
cycloalkyl, thienyl, phenyl or together with
the phenyl to which they are bound form

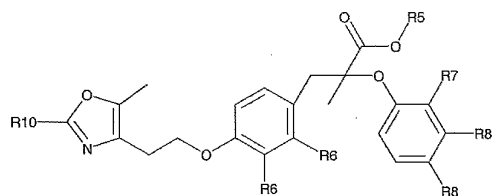
WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 236 -

naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl,
 quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl; and
 (g) R9 is C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl.

21. A compound of Claim 8 wherein R2 and R9 are each methyl.
22. A compound of Claims 8 or 9 wherein each R6 is H.
23. A compound of Claims 8, 9, or 10 wherein R5 is H.
24. The compound represented by the following structural formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates
 and hydrates thereof, wherein:

- (a) R5 is H, C1-C4 alkyl, or aminoalkyl;
- (b) R6 are each, independently, H, C1-C4 alkyl or C1-C4 alkoxy;
- (c) R7 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl or phenyl;

WO 02/16331

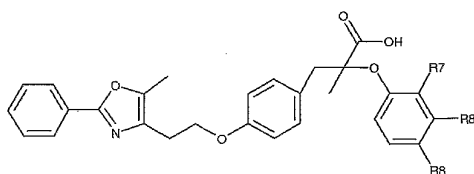
PCT/US01/22616

- 237 -

- (d) R8 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl, phenyl or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl; and
- (e) R10 is an unsubstituted or substituted group selected from phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, cyclohexyl or 1-methyl-cyclohexyl.

25. A compound of Claim 12 wherein R5 is H.

26. A compound represented by the following structural formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof, wherein:

- (a) R7 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl or phenyl; and
- (b) R8 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 238 -

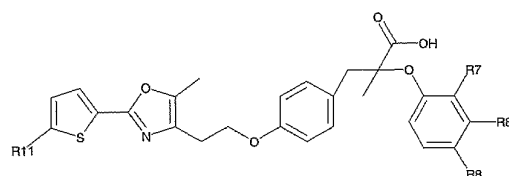
haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8
cycloalkyl, thienyl, phenyl or together with
the phenyl to which they are bound form
naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl,
5 quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl.

27. A compound of Claim 14 comprising 3-{4-[2-(2-Phenyl-5-
methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-
propionic acid.

10

28. A compound of Claim 15 comprising (S)-3-{4-[2-(2-
Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-
2-phenoxy-propionic acid.

15 29. A compound represented by the following structural
formula:



20 and pharmaceutically acceptable salts, solvates
and hydrates thereof, wherein:

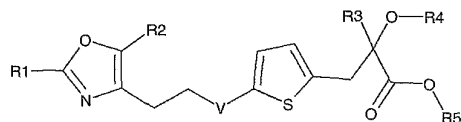
(a) R7 are each, independently, H, halo, C1-C4
alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4
haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8
25 cycloalkyl, thienyl or phenyl;

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 239 -

- (b) R8 are each, independently, H, halo, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, nitro, methanesulfonyl, C3-C8 cycloalkyl, thienyl, phenyl or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl; and
- (c) R11 is H, C1-C4 alkyl or halo.
30. A compound of Claim 17 comprising 2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid.
31. A compound of Claim 18 comprising (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionic acid.
32. A compound of Claim 17 comprising 3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-p-tolyloxy-propionic acid.
33. A compound of Claim 20 comprising (S)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-p-tolyloxy-propionic acid.
34. A compound represented by the following structural formula:



WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 240 -

and pharmaceutically acceptable salts, solvates
and hydrates thereof, wherein:

- 5 (a) R1 an unsubstituted or substituted group
selected from aryl, heteroaryl, cycloalkyl,
heterocyclo-alkyl, aryl-C1-C4 alkyl,
heteroaryl-C1-C4 alkyl, cycloalkyl-C1-C4
alkyl, or t-butyl;
- 10 (b) R2 is H, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl or
phenyl;
- (c) V is is C, C(OH) or C(O);
- (d) R3 is a C1-C4 alkyl or C1-C4 haloalkyl;
- (e) R4 is a substituted or unsubstituted phenyl,
naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl,
15 quinolyl or benzo[1,3]dioxol-5-yl group; and
- (f) R5 is H, C1-C4 alkyl, or aminoalkyl.

35. A compound of Claims 1-22 wherein said compound is
radiolabeled.

20

36. A compound of Claims 1-22 wherein said compound is
tritiated.

37. A compound which is 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-
25 phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(quinolin-6-
yloxy)-propionic acid.

38. A compound which is 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-
oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(quinolin-6-
30 yloxy)-propionic acid.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 241 -

39. A pharmaceutical composition, comprising a
pharmaceutically acceptable carrier and at least one
compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically
acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 5
40. A method of modulating a peroxisome proliferator
activated receptor, comprising the step of contacting
the receptor with at least one compound of Claims 1-22,
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or
10 hydrate thereof.
41. The method of Claim 26, wherein the peroxisome
proliferator activated receptor is an α receptor.
- 15 42. The method of Claim 27, wherein the peroxisome
proliferator activated receptor is an γ receptor.
43. A method of treating diabetes mellitus in a
mammal, comprising the step of administering to the
20 mammal a therapeutically effective amount of at least
one compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically
acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
44. A method of preventing diabetes mellitus in a mammal,
25 comprising the step of administering to the mammal a
effective amount of at least one compound of Claims 1-
22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or
hydrate thereof.
- 30 45. The method of Claim 29 or 30 wherein the mammal is a
human.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 242 -

46. The method of Claim 31 wherein the compound potentiates a peroxisome proliferator activated receptor.
- 5 47. The method of Claim 32 wherein the peroxisome proliferator activated receptor is a γ receptor.
48. The method of Claim 29 or 30 wherein the compound lowers blood glucose levels.
- 10 49. A method of treating cardiovascular disease in a mammal, comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 15 50. A method of preventing cardiovascular disease in a mammal, comprising the step of administering to the mammal an effective amount of at least one compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 20 51. The method of Claim 35 or 36 wherein the mammal is a human.
- 25 52. The method of Claim 37, wherein the compound potentiates a peroxisome proliferator activated receptor.
- 30 53. The method of Claim 38 wherein the peroxisome proliferator activated receptor is an α receptor.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 243 -

54. The method of Claim 35 or 36 wherein the compound lowers triglycerides in the mammal.
- 5 55. The method of Claim 35 or 36 wherein the compound lowers low density lipoproteins in the mammal.
56. The method of Claim 35 or 36 wherein the compound increases high density lipoproteins in a mammal.
- 10 57. A method of treating Syndrome X in a mammal, comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 15 58. A method of preventing Syndrome X in a mammal, comprising the step of administering to the mammal an effective amount of at least one compound of Claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 20 59. The method of Claim 43 or 44 wherein the compound potentiates a peroxisome proliferator activated receptor.
- 25 60. The method of Claim 45 wherein the compound lowers blood glucose levels.
- 30 61. The method of Claim 43 or 44 wherein the compound lowers serum concentration of triglycerides in the mammal.

WO 02/16331

PCT/US01/22616

- 244 -

62. The method of Claim 43 or 44 wherein the compound lowers serum concentration of low density lipoproteins in the mammal.
- 5 63. The method of Claim 43 or 44 wherein the compound increases serum concentration of high density lipoproteins in a mammal.
- 10 64. A compound for use in therapy for a disorder modulated by a peroxisome proliferator activated receptor, wherein the compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, is a compound of Claims 1-22.
- 15 65. Use of a compound for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition modulated by a peroxisome proliferator activated receptor, wherein the compound, or pharmaceutically acceptable salt, solvate
- 20 or hydrate thereof, is a compound of Claims 1-22.
66. A compound of Claim 1 and named in any one of the Examples herein, or a physiologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 25 67. A process for the preparation of a compound of Claim 1, or a physiologically tolerable salt, solvate or hydrate thereof, substantially as described in any one of the Examples herein.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/US 01/22616
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D263/32 C07D413/12 C07D413/14 C07D413/06 C07D413/04 A61K31/421 A61K31/422 A61K31/4439 A61K31/4709 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SARGES R ET AL: "Glucose transport-enhancing and hypoglycemic activity of 2-methyl-2-phenoxy-3-phenylpropanoic acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 24, 22 November 1996 (1996-11-22), pages 4783-4803, XP002184224 the whole document --- -/-	1
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2001		Date of mailing of the international search report 11/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2000 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/JP 01/22616
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COBB J E ET AL: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARgamma agonists. 3. Structure-activity relationship and optimization of the N-aryl substituent" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 25, 3 December 1998 (1998-12-03), pages 5055-5069, XP002156427 the whole document	1
A	EP 0 930 299 A (JAPAN TOBACCO INC.) 21 July 1999 (1999-07-21) the whole document	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No.
PC 1/US 01/22616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 930299	A	21-07-1999	JP 3215048 B2 02-10-2001
			JP 9323982 A 16-12-1997
			AU 3866597 A 06-03-1998
			BG 103268 A 29-12-2000
			BR 9711627 A 24-08-1999
			EE 9900069 A 15-10-1999
			EP 0930299 A1 21-07-1999
			NO 990700 A 19-04-1999
			PL 331861 A1 16-08-1999
			SK 21099 A3 16-05-2000
			US 6204277 B1 20-03-2001
			CN 1233241 A 27-10-1999
			CZ 9900536 A3 14-07-1999
			WO 9807699 A1 26-02-1998

Form: PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 9/12	
C 0 7 D 413/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/06	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/12	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 413/14	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 ドーン・アリサ・ブルックス
アメリカ合衆国46220インディアナ州インディアナポリス、エリーズ・コート6916番
- (72)発明者 アレキサンダー・グレン・ゴッドフリー
アメリカ合衆国46158インディアナ州ムーアズビル、ウッドランド・コート6601番
- (72)発明者 サラ・ベス・ジョーンズ
アメリカ合衆国46142インディアナ州グリーンウッド、アパートメント135、キングズ・ミル・ロード805番
- (72)発明者 ジェイムズ・レイ・マッカーシー
アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、オークリーフ・ドライブ4037番
- (72)発明者 クリストファー・ジョン・リト
アメリカ合衆国46151インディアナ州マーティンズビル、ニュー・ハーモニー・ロード6520番
- (72)発明者 レナード・ラリー・ウィネロスキー・ジュニア
アメリカ合衆国46142インディアナ州グリーンウッド、サラブレッド・レイン587番
- (72)発明者 シュ・ヤンビン
アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、バーネット・プレイス13832番

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF05 BA07 BB01 BC01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB04 BB08 CC81 CC92 DD14 DD52
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69 GA02 GA04 GA09 GA16 MA01
MA04 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA35 MA36 MA37
MA41 MA43 MA52 MA56 MA58 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA36
ZA42 ZA45 ZA70 ZC33 ZC35 ZC41

【要約の続き】

アルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはタープチルであり；R2はH、アルキル、ハロアルキルまたはフェニルであり；Yは、置換されていないか、あるいは置換されているチオフェン-2，5-ジイルまたはフェニレンであり；R3はアルキルまたはハロアルキルであり；R4は置換されているか、あるいは置換

されていないフェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、キノリル、ピリジルまたはベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル基であり；ならびに、R 5はH、アルキル、またはアミノアルキルである。