



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 603 T2** 2008.05.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 480 640 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 603.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/02679**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 713 316.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/072100**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.02.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.09.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/421** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 277/26 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

359808 P 25.02.2002 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

CONNER, Scott Eugene, Indiana 46236, US; KNOBELSDORF, James Allen, Noblesville, IN 46060, US; MANTLO, Nathan Bryan, Brownsburg, IN 46112, US; SCHKERYANTZ, Jeffrey Michael, Fishers, IN 46038, US; SHEN, Quanrong, Fishers, IN 46112, US; WARSHAWSKY, Alan M., Carmel, IN 46032, US; ZHU, Guoxin, Noblesville, IN 46060, US

(54) Bezeichnung: **MODULATOREN VON PEROXISOME PROLIFERATOR-AKTIVIERTEN REZEPTOREN**

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

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

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind Vertreter der nukleären Hormonrezeptorsuperfamilie, die Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren sind, welche die Genexpression regulieren. Es wurden verschiedene Subtypen von PPARs entdeckt. Diese umfassen PPAR α , NUC1, PPAR γ und PPAR δ .

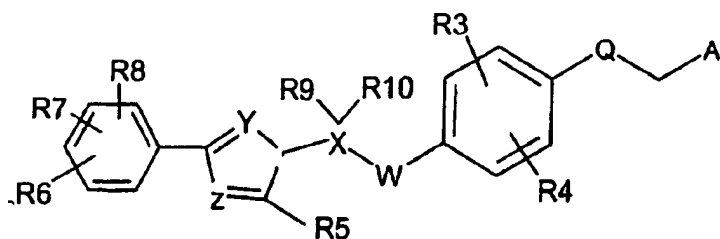
[0002] Von den PPAR α Rezeptorsubtypen wird berichtet, dass sie durch mittel- und langkettige Fettsäuren aktiviert werden. Sie sind bei der Stimulierung der beta-Oxidation von Fettsäuren beteiligt und bei der Aktivität von Fibraten, die bekanntermaßen eine wesentliche Verringerung der Plasmatriglyceride und eine moderate Verringerung im Cholesterin im Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) hervorrufen. Die PPAR α , PPAR γ und PPAR δ Rezeptoren sind beteiligt bei Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Erkrankung, Obesität, Syndrom X und gastrointestinaler Erkrankung, wie entzündlicher Darmerkrankung. Das Syndrom X ist die Kombination von Symptomen, einschließlich Hyperinsulinämie, kombiniert mit Hypertension erhöhtem Körpergewicht, erhöhten Triglyceriden und erhöhtem LDL.

[0003] Die derzeitige PPAR Agonistbehandlung für das Syndrom X betrifft die Verwendung von Thiazolidindionen (TZDs) oder anderen Insulinsensitivitätseenhancern (ISEs). TZDs sind eine Klasse an PPAR γ Agonisten, die die Sensitivität von Insulin-sensitiven Zellen erhöhen. Die Erhöhung der Insulinsensitivität anstelle der Menge an Insulin im Blut verringert die Wahrscheinlichkeit eines hypoglykämischen Komas. Jedoch haben TZDs und ISEs typischerweise einen geringen Effekt auf die Prävention des kardiovaskulären Teils des Syndroms X dadurch, dass ihre Verabreichungsdosis normalerweise nicht zur Verringerung der Triglyceride und des LDL-Cholesterins führt, während das HDL-Cholesterin erhöht wird. Ferner können Nebenwirkungen, die normalerweise mit der Behandlung mit TZDs assoziiert sind, eine signifikante Gewichtszunahme und für Troglitazon eine Lebertoxizität umfassen. Daher besteht ein Bedarf für neue pharmazeutische Mittel, die die kardiovaskuläre Erkrankung beeinflussen, behandeln oder verhindern, insbesondere jene, die mit Syndrom X assoziiert ist, während die Gewichtszunahme verhindert oder minimiert wird und bevorzugter unter Verbesserung der Insulinsensitivität. Es kann speziell erwünscht sein, wenn der pharmazeutische Wirkstoff selektiv einen PPAR Rezeptorsubtyp moduliert, um ein speziell gewünschtes pharmakologisches Profil bereitzustellen.

[0004] Die EP 0 930 299 A betrifft Propionsäurederivate, die als therapeutische Mittel für Diabetes und Diabeteskomplikationen brauchbar sein dürften. Die WO 02 062 774 A betrifft Thiazolderivate zur Behandlung von PPAR bezogenen Störungen. Die WO 01 00 603 A richtet sich auf Thiazol- und Oxazolderivate als selektive Aktivatoren von PPAR δ . Die WO 02 18 355 A richtet sich auf Oxazolyl-Aryloxyessigsäurederivate und ihre Verwendung als PPAR Agonisten.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verbindungen, die durch die folgende Strukturformel I dargestellt werden:



und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon, worin

- (a) R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen und (C₁-C₆)-Alkoxy, und R4 für Methyl steht,
- (b) R5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, substituiertem Aryl(C₀-C₄)-alkyl, substituiertem Aryloxy(C₀-C₄)-alkyl, substituiertem Arylthio(C₀-C₄)-alkyl, unsubstituiertem Aryl(C₀-C₄)-alkyl, unsubstituiertem Aryloxy(C₀-C₄)-alkyl und unsubstituiertem Arylthio(C₀-C₄)-alkyl,
- (c) R6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Trihalogenmethyl, -C(O)(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)N(C₁-C₆)-Alkyl, -O-(C₁-C₂)-Alkyl-CO₂H, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Heterocyclyl,
- (d) R7 und R8 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, CF₃ und (C₁-C₄)-Alkyl,
- (e) R9 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus (C₁-C₅)-Alkenyl, unsubstituiertem Aryl(C₀-C₃)alkyl,

substituiertem Aryl(C₀-C₃)-alkyl, substituiertem Arylthio(C₁-C₂)-alkyl, unsubstituiertem Arylthio(C₁-C₂)-alkyl, substituiertem Aryloxy(C₁-C₂)-alkyl, unsubstituiertem Aryloxy(C₁-C₂)-alkyl und (C₁-C₅)-Alkyl,
 (f) R10 für Wasserstoff steht,
 (g) Q aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O und C,
 (h) W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O, S und SO₂,
 (i) X aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus CH, CH₂CH und CHCH₂,
 (j) Y und Z jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus O, N und S, worin wenigstens einer der Substituenten Y und Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O und S,
 (k) A eine funktionelle Gruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Carboxyl, (C₁-C₃)-Alkylnitril, Carboxamid und (CH₂)_nCOOR¹⁹,
 (l) n für 0, 1, 2 oder 3 steht, und
 (m) R¹⁹ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, optional substituiertem (C₁-C₄)-Alkyl und optional substituiertem Arylmethyl.

[0006] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zumindest eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

[0007] In einer anderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur selektiven Modulation des PPAR δ Rezeptors durch Zusammenbringen des Rezeptors mit mindestens einer Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt ist und pharmazeutisch annehmbaren Salzen hiervon.

[0008] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung dürften bei der Behandlung und Prävention von Syndrom X, Typ II Diabetes, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Obesität, Koagulopathie, Hypertension, Artherosklerose und anderen mit dem Syndrom X und kardiovaskulären Erkrankungen zusammenhängenden Störungen wirksam sein. Zusätzlich können die Verbindungen mit weniger klinischen Nebenwirkungen assoziiert sein als Verbindungen, die derzeit zur Behandlung dieser Zustände verwendet werden. Ferner können erfindungsgemäße Verbindungen zur Verringerung von Fibrinogen, Erhöhung der HDL Spiegel, Behandlung der Nierenerkrankung, Kontrolle des gewünschten Gewichts, Behandlung der demyelinisierenden Erkrankungen, Behandlung bestimmter viraler Infektionen und Behandlung der Lebererkrankung verwendet werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0009] Die hierin zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausdrücke haben die folgenden Bedeutungen.

[0010] Wie hierin verwendet, umfassen Alkylgruppen geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffe, die nicht vollkommen gesättigt sind.

[0011] Cycloalkylgruppen umfassen, wie sie hierin verwendet werden, cyclische Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind.

[0012] Wie hierin verwendet meint der Ausdruck "Halogen" Cl, F oder Br. Speziell bevorzugte Halogengruppen sind Cl und F.

[0013] Eine besonders bevorzugte Trihalogenmethylgruppe ist -CF₃.

[0014] Wie hierin verwendet meint Q, wenn es für eine Einfachbindung steht, dass Q fehlt und die -C(R₃₀)(R₄₀) Gruppe direkt an Phenyl gebunden ist.

[0015] Wie hierin verwendet ist, wenn Arylalkyl für Aryl-C₀-alkyl steht, die Arylgruppe direkt an die Gruppe gebunden, an die die Arylalkylgruppe gebunden ist. Beispielsweise (aber nicht darauf beschränkt) steht, falls Aryl für Phenyl steht, Aryl-C₀-alkyl für eine Phenylgruppe und Aryl-C₁-alkyl steht für ein Benzyl.

[0016] Wie hierin verwendet umfassen Arylgruppen carbocyclische, aromatische Ringsysteme (beispielsweise Phenyl), fusionierte polycyclische, aromatische Ringsysteme (beispielsweise Naphthyl und Anthracenyl) und aromatische Ringsysteme, die an carbocyclische, nicht-aromatische Ringsysteme fusioniert sind (beispielsweise 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl und Benzodioxyl). Eine speziell bevorzugte Arylgruppe ist Phenyl.

[0017] Heterocyclus oder Heterocyclusgruppe stehen, wie sie hierin verwendet werden, für ein Ringsystem,

das zumindest ein Heteroatom aufweist, wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Heterocyclen/Heterocyclusgruppen umfassen Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Isochinolyl, Isoxazolyl, Morpholino, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Chinolyl, Tetrahydropyranyl, Dioxaborolan-2-yl und Thienyl.

[0018] Geeignete Substituenten sind, wenn zumindest eines von R5, R6, R9 und R19 substituiert ist, einer oder mehrere, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Halogen, $-(O)-(C_1-C_5)Alkyl-COOH$, C_1-C_5 Alkyl und CF_3 . Wenn R19 substituiert ist, ist es bevorzugt, dass sich 1 bis 3 Substitutionen an der R19 Gruppe befinden. Wenn R9, R5 oder R6 substituiert sind, ist es besonders bevorzugt, dass sich 1 oder 2 unabhängige Substituenten an der R9, R5 oder R6 Gruppe befinden.

[0019] Wie hierin verwendet meint der Ausdruck "moduliert selektiv" eine Verbindung, deren EK_{50} für den angegebenen PPAR Rezeptor zumindest zehnfach geringer ist als die EK_{50} für die anderen PPAR Rezeptorsubtypen.

[0020] Wenn eine Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt wird, mehr als einen chiralen Substituenten aufweist, kann sie in diastereomeren Formen existieren. Die Diastereomerenpaare können durch dem Fachmann bekannte Verfahren getrennt werden, beispielsweise Chromatographie oder Kristallisation und die einzelnen Enantiomere innerhalb jedes Paares können wie oben beschrieben getrennt werden. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Diastereoisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0021] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in unterschiedlich stabilen Konformationsformen existieren, die trennbar sind. Eine Torsionsasymmetrie aufgrund beschränkter Rotation über eine asymmetrische Einfachbindung, beispielsweise aufgrund einer sterischen Behinderung oder einer Ringspannung, kann die Trennung von unterschiedlichen Konformeren erlauben. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Konformationsisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0022] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in zwitterionischer Form existieren und die vorliegende Erfindung umfasst jede zwitterionische Form der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0023] "Pharmazeutisch annehmbares Salz" bezieht sich auf Salze der Verbindungen der Strukturformel I, die im allgemeinen zur Verwendung bei Säugern klinisch annehmbar sind. Typische pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen die Salze, die durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Mineralsäure, organischen Säure, einer organischen Base oder einer anorganischen Base hergestellt werden. Solche Salze sind jeweils als Basenadditionssalze bekannt. Es sollte erkannt werden, dass das bestimmte Gegenion, das einen Teil des Salzes der vorliegenden Erfindung bildet, nicht entscheidend ist, solange das Salz als Ganzes pharmazeutisch annehmbar ist und das Gegenion keine unerwünschten Qualitäten zum Salz als Ganzes beiträgt. Diese Salze können durch Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann bekannt sind.

[0024] Der Ausdruck Wirkstoff meint die Verbindungen, die allgemein durch die Strukturformel I beschrieben sind, wie auch die Salze solcher Verbindungen.

[0025] Der Ausdruck pharmazeutisch annehmbar meint, dass der Träger, das Verdünnungsmittel, die Hilfsstoffe und das Salz mit den anderen Inhaltsstoffen der Zusammensetzung kompatibel sein müssen und ein annehmbares Sicherheitsprofil zur Verwendung bei einem Säuger aufweisen. Es ist bevorzugt, dass ein solcher Säuger ein Humanpatient ist. Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden durch Verfahren, die in der Technik gut bekannt sind, und leicht verfügbarer Inhaltsstoffe hergestellt.

[0026] Prävention bezieht sich auf die Verringerung der Wahrscheinlichkeit, dass der Empfänger sich einen der hierin beschriebenen pathologischen Zustände zuzieht oder entwickelt. Der Ausdruck Prävention ist besonders auf einen Patienten anwendbar, der für den pathologischen Zustand empfänglich ist.

[0027] Behandlung bezieht sich auf die Linderung einer Erkrankung oder eines Zustands und die Prävention oder Verhinderung der weiteren Progression oder die Linderung der mit dieser Erkrankung oder diesem Zustand assoziierten Symptome.

[0028] "Pharmazeutisch wirksame Menge" meint die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung oder des Salzes hiervon, die die biologische oder medizinische Reaktion eines Gewebes, Systems oder Säugers auslöst. Eine solche Menge kann prophylaktisch einem Patienten verabreicht werden, der für die Entwicklung einer Erkrankung oder eines Zustands empfänglich sein dürfte. Eine solche Menge kann, wenn sie prophylaktisch

an einen Patienten verabreicht wird, auch zur Prävention oder Linderung der Schwere des beeinflussten Zustands wirksam sein. Eine solche Menge soll eine Menge umfassen, die zur Modulierung eines ausgewählten PPAR Rezeptors oder zur Prävention oder Linderung einer Erkrankung oder eines Zustands ausreichend ist. Im allgemeinen liegt die wirksame Menge einer Verbindung der Formel I zwischen 0,02 und 5000 mg pro Tag, vorzugsweise 1 bis 1500 mg pro Tag. Die gewünschte Dosis kann in einer Einheitsdosis oder als verteilte Dosen in geeigneten Intervallen verabreicht werden.

[0029] Ein "Säuger" ist ein individuelles Tier, das ein Vertreter der taxonomischen Klasse Mammalia ist. Die Klasse Mammalia umfasst Menschen, Affen, Schimpansen, Gorillas, Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Hunde, Katzen, Mäuse und Ratten.

[0030] Die Verabreichung an einen Menschen ist am meisten bevorzugt. Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind zur Behandlung und/oder Prophylaxe der kardiovaskulären Erkrankung, zur Erhöhung der HDL Serumcholesterinspiegel, zur Verringerung der Serumtriglyceridspiegel und zur Verringerung der LDL Serumcholesterinspiegel brauchbar. Erhöhte Triglycerid- und LDL Spiegel und geringe HDL Spiegel sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzerkrankung, Schlaganfall und Störungen und Erkrankungen des Kreislaufsystems.

[0031] Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch zur Behandlung und/oder Prävention von Obesität brauchbar sein.

[0032] Ferner können diese Verbindungen und Zusammensetzungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) mit verringerter oder ganz ohne Körpergewichtszunahme durch die Patienten brauchbar sein. Ferner können die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung oder Prävention von akuten oder transienten Störungen der Insulinsensitivität brauchbar sein, wie sie manchmal nach einer Operation, einem Trauma, einem Myokardinfarkt und dergleichen auftreten. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung bestimmter Autoimmunistände brauchbar sein. Der Allgemeinarzt weiß, wie Menschen identifiziert werden, die von einer Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen profitieren.

[0033] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der wie oben beschriebenen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines durch einen PPAR Rezeptor vermittelten Zustands.

[0034] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Strukturformel I kann zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, das brauchbar ist zur Behandlung von Syndrom X, Diabetes, Behandlung von Obesität, zur Verringerung der Triglyceridspiegel, Verringerung der LDL Serumspiegel, Erhöhung des Plasmaspiegels für Lipoprotein hoher Dichte und zur Behandlung, Prävention oder Reduktion des Risikos zur Entwicklung von Atherosklerose und/oder zur Prävention oder Verringerung des Risikos, eine erste oder nachfolgende Atheroskleroseerkrankung bei Säugern, insbesondere dem Menschen zu entwickeln. Im allgemeinen verringert eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung typischerweise die Serumtriglyceridspiegel eines Patienten um etwa 20 % oder mehr und erhöht die HDL Serumspiegel bei einem Patienten. Es ist besonderes bevorzugt, dass die HDL Spiegel um etwa 30 % oder mehr erhöht werden. Zusätzlich verringert eine zur Prävention oder Behandlung von NIDDM verwendete therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung typischerweise die Serumglucosespiegel, genauer gesagt HbA1c eines Patienten um etwa 0,7 % oder mehr.

[0035] Vorteilhafterweise können Zusammensetzungen, die die Verbindung der Strukturformel I oder die Salze hiervon enthalten, in Einheitsdosierungsform bereitgestellt werden, wobei vorzugsweise jede Einheitsdosis etwa 1 bis etwa 500 mg enthält, obwohl es natürlich leicht verständlich ist, dass die Menge der Verbindungen oder Verbindungen der Strukturformel I, die tatsächlich verabreicht wird, von einem Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände bestimmt wird.

[0036] Wenn es hierin verwendet wird, umfasst das Syndrom X prädiabetisches Insulinresistenzsyndrom und die hieraus resultierenden Komplikationen, Insulinresistenz, nicht-Insulin-abhängigen Diabetes, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Obesität, Koagulopathie, Hypertension und andere mit Diabetes assoziierte Komplikationen. Die hierin erwähnten Verfahren und Behandlungen umfassen die obigen und umfassen die Behandlung und/oder Prophylaxe eines oder einer Kombination aus folgendem: Prädiabetisches Insulinresistenzsyndrom, die entstehenden Komplikationen hiervon, Insulinresistenz, Typ II oder nicht-Insulinabhängiger Diabetes, Dyslipidämie, Hyperglykämie, Obesität und die mit Diabetes assoziierten Komplikationen, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankung, speziell Atherosklerose.

[0037] Die Zusammensetzungen werden formuliert und auf dieselbe allgemeine Weise verabreicht, wie dies hierin beschrieben ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können effektiv alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen Wirkstoffen in Abhängigkeit der gewünschten Zieltherapie verabreicht werden. Die Kombinationstherapie umfasst die Verabreichung einer einzelnen pharmazeutischen Dosierungszusammensetzung, die eine Verbindung der Strukturformel I und einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält, wie auch die Verabreichung einer Verbindung der Strukturformel I und des jeweiligen Wirkstoffs in der eigenen getrennten pharmazeutischen Dosierungsformulierung. Beispielsweise kann eine Verbindung der Strukturformel I und ein Insulinsekretionsmittel, wie Biguanide, Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Insulin oder α -Glucosidaseinhibitoren dem Patienten zusammen in einer einzelnen oralen Dosierungszusammensetzung verabreicht werden, wie als Tablette oder Kapsel oder jedes Mittel wird in getrennten oralen Dosierungsformulierungen verabreicht. Wenn getrennte Dosierungsformulierungen verwendet werden, kann eine Verbindung der Strukturformel I und ein oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe zur im wesentlichen gleichen Zeit, das heißt gleichzeitig oder zu getrennt gestaffelten Zeiten, das heißt sequenziell verabreicht werden, wobei die Kombinationstherapie so verstanden wird, dass sie alle diese Verabreichungspläne umfasst.

[0038] Ein Beispiel für eine Kombinationsbehandlung oder Prävention von Atherosklerose kann die Verabreichung einer Verbindung der Strukturformel I oder Salzen hiervon in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Wirkstoffen umfassen: Antihyperlipidämiemittel, Plasma-HDL-erhöhende Mittel, Antihypercholesterinämiemittel, Fibrate, Vitamine und Aspirin und dergleichen. Wie oben erwähnt können die Verbindungen der Strukturformel I in Kombination mit mehr als einem zusätzlichen Wirkstoff verabreicht werden.

[0039] Ein weiteres Beispiel für eine Kombinationstherapie kann in der Behandlung von Diabetes und verwandten Störungen gesehen werden, worin die Verbindungen der Strukturformel I oder Salze hiervon wirksam in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff verwendet werden wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen, Biguaniden, Thiazolidindionen, α -Glucosidaseinhibitoren, anderen Insulinsekretionsmitteln, Insulin, wie auch den oben zur Behandlung von Atherosklerose diskutierten Wirkstoffen.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen enthalten. Hilfsstoffe sind inerte Substanzen, wie ohne Beschränkung Träger, Verdünnungsmittel, Füllstoffe, Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Gleitmittel, Löslichkeitsvermittler, Suspendiermittel, Netzmittel, Bindemittel, Zerfallshilfsstoffe, Verkapselungsmaterial und andere herkömmliche Zusatzstoffe. Eine richtige Formulierung hängt von dem gewählten Verabreichungsweg ab. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthalten typischerweise etwa 1 bis etwa 99 Gewichtsprozent des Wirkstoffs, der eine erfindungsgemäße Verbindung ist.

[0041] Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Formulierung in Einheitsdosierungsform vor. Eine "Einheitsdosierungsform" ist eine physikalisch diskrete Einheit, die eine Einheitsdosierung enthält, welche zur Verabreichung an Menschen und andere Säuger geeignet ist. Beispielsweise kann eine Einheitsdosierungsform eine Kapsel oder Tablette oder mehrere Kapseln oder Tabletten sein. Eine "Einheitsdosis" ist eine vorbestimmte Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffs, die zur Bereitstellung des gewünschten therapeutischen Effekts berechnet wurde, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen. Die Menge des Wirkstoffs in einer Einheitsdosierungsform kann variiert oder von etwa 0,1 bis etwa 1000 Milligramm oder mehr gemäß der im einzelnen beteiligten Behandlung eingestellt werden.

[0042] Der Dosisplan, der die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet, wird durch den Fachmann der Humanmedizin oder Tiermedizin ausgewählt, wobei verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden, wie ohne Beschränkung die Spezies, das Alter, das Gewicht, das Geschlecht, der medizinische Zustand des Empfängers, die Schwere des zu behandelnden Zustands, der Verabreichungsweg, die Stärke der metabolischen und exkretorischen Funktion des Empfängers, die verwendete Dosierungsform, die im einzelnen verwendete Verbindung und das Salz hiervon und dergleichen.

[0043] Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in einer einzelnen Tagesdosis verabreicht oder die gesamte Tagesdosis kann in Dosen zwei, drei oder mehrmals pro Tag verabreicht werden. Wenn die Abgabe über transdermale Formen erfolgt, ist die Verabreichung natürlich kontinuierlich.

[0044] Geeignete Verabreichungswege von pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen beispielsweise orale, über Augentropfen erfolgende, rektale, trans mukosale, topische oder intestinale Verabreichung, parenterale Abgabe (Bolus oder Infusion), einschließlich intramuskuläre, subkutane

und intramedulläre Injektionen, wie auch intrathekale, direkt intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale, intranasale oder intraokulare Injektionen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in einem gezielten Arzneimittelabgabesystem verabreicht werden, wie in einem Liposom, das mit einem Endothel-spezifischen Antikörper beschichtet ist.

[0045] Formulierungen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten und Kapseln.

[0046] Sterile Flüssigformulierungen umfassen Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere.

[0047] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auf eine Weise hergestellt werden, die an sich bekannt ist, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Löse-, Granulier-, Drageeherstellungs-, Homogenisierungs-, Emulgierungs-, Verkapselungs-, Einschluss- oder Lyophilisierungsverfahren.

[0048] Die folgenden pharmazeutischen Formulierungen 1 und 2 sind nur erläuternd und sollen den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. "Wirkstoff" bezieht sich auf eine Verbindung gemäß Strukturformel I oder auf Salze hiervon.

Formulierung 1

[0049] Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung folgender Inhaltsstoffe hergestellt:

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

Formulierung 2

[0050] Eine Tablette wird unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

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

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

[0051] In einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen wird die Verbindung radioaktiv markiert, wie mit Kohlenstoff 14 oder mit Tritium. Solche radioaktiv markierten oder mit Tritium markierten Verbindungen sind als Referenzstandards für in vitro Tests zur Identifizierung von neuen selektiven PPAR Rezeptoragonisten brauchbar.

[0052] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Modulation der Insulinsekretion und als Forschungswerkzeuge brauchbar. Bestimmte Verbindungen und Zustände innerhalb des Umfangs der Erfindung sind bevorzugt. Die folgenden Zustände, Erfindungsausführungsformen und Verbindungscharakteristiken, die in tabellarischer Form aufgeführt werden, können unabhängig unter Bildung einer Vielzahl an bevorzugten Verbindungen und Verfahrensbedingungen kombiniert werden. Die folgende Liste an Ausführungsformen der Erfindung soll den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken.

[0053] Einige bevorzugte Eigenschaften der Verbindungen der Formel I sind:

- (a) R3 steht für Methyl,
- (f) R3 und R4 stehen jeweils für Methyl,
- (g) A steht für Carboxyl,
- (h) W steht für -O-,
- (i) W steht für -S-,

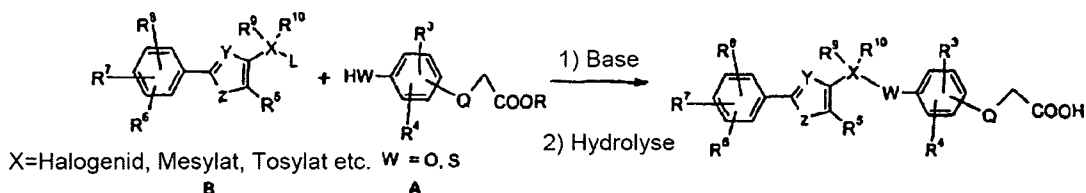
- (l) X steht für C,
- (m) X steht für CH₂C,
- (n) R9 steht für Methyl,
- (o) R9 steht für Benzyl,
- (p) R9 steht für C₁-C₃ Alkyl,
- (q) R10 steht für Wasserstoff,
- (r) R10 steht für Methyl,
- (s) Z steht für N,
- (t) Z steht für O,
- (u) Y steht für O,
- (v) Y steht für S,
- (w) Q steht für O,
- (x) Q steht für C,
- (aa) R5 steht für Methyl,
- (bb) R5 steht für C₂-C₄ Alkyl,
- (cc) R5 steht für Isopropyl,
- (dd) R5 steht für Arylalkyl,
- (ff) R6 steht für CF₃,
- (gg) R6 steht für eine optional substituierte Gruppe, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus -C(O)C₁-C₄ Alkyl, -O-C₁-C₃ Alkyl-CO₂H, -C(O)NC₁-C₆ Alkyl, Morpholinyl, C₅-C₆ Cycloalkyloxy, C₅-C₆ Heterocycloxy, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Aryl-C₀-C₄-alkyl,
- (hh) R7 steht für CF₃,
- (ii) R8 steht für CF₃,
- (kk) R8 steht für Wasserstoff,
- (nn) Aryl steht für eine Phenylgruppe,
- (oo) Die Heterocyclusgruppe enthält ein O,
- (pp) Verbindung der Formel I, die selektiv den δ-Rezeptor moduliert,
- (rr) Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung,
- (ss) Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung von Syndrom X,
- (tt) Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Kontrolle der Obesität,
- (uu) Verbindung der Formel I zur Verwendung bei der Behandlung von Diabetes,
- (vv) Verbindung der Formel I, die ein PPAR Rezeptoragonist ist,
- (ww) Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus
 (4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenylethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-(3,5-Bistrifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-(3,5-Bistrifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphe-

nyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-4-yl]-propylsulfanyl}-phenyl)-propionsäure,
 (4-{1R-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1S-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1S-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (S)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (R)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1R-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1S-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1S-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1R-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-but-3-enyloxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-pentyloxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-tert-Butyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-butoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[2-(3-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[2-(4-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure und
 3-(4-{1-[2-(4-Hexylcarbamoylphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure.

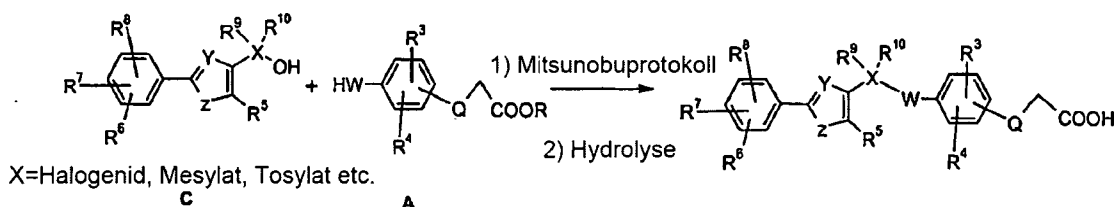
Synthese

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden gebildet, wie dies spezifisch in den Beispielen beschrieben ist. Ferner werden viele Verbindungen allgemeiner mittels eines Mitsunobu-Protokolls (O. Mitsunobu, 1981, Synthesis, p1) und anderer dem Fachmann bekannter Verfahren hergestellt. Alternative Syntheseverfahren können auch effektiv sein und sind dem Fachmann bekannt.

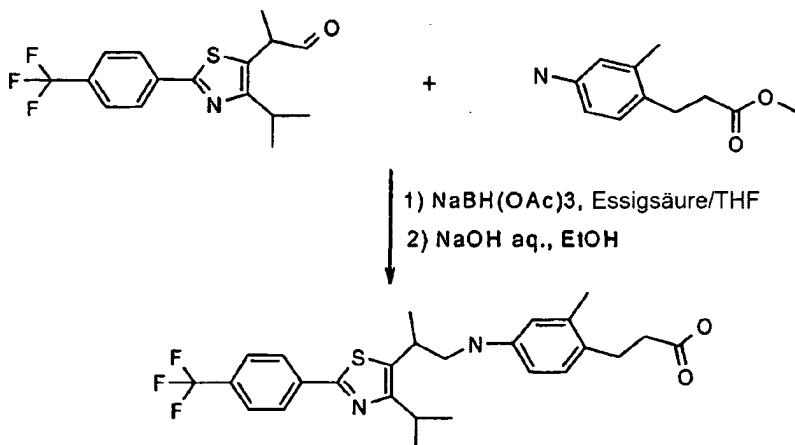
[0055] Beispielsweise wird ein Zwischenprodukt, wie A mit einem Alkylhalogenid, wie Mittel B, in Gegenwart einer Base (beispielsweise K_2CO_3 , Cs_2CO_3 etc.) alkyliert. Die Hydrolyse in Gegenwart von wässrigem NaOH oder LiOH ergibt das Säureprodukt.



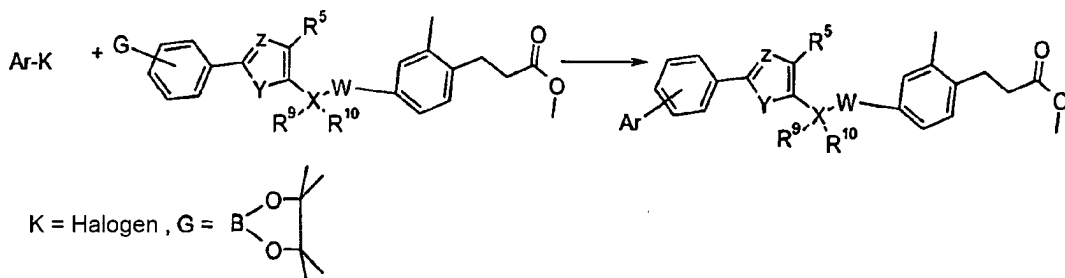
[0056] Alternativ dazu wird ein Zwischenprodukt, wie A, mit einem Alkohol C unter Mitsunobu Reaktionsbedingungen (DEAD/ PPh_3 , ADDP/ Pbu_3 etc.) gekuppelt. Eine Hydrolyse in Gegenwart von wässrigem NaOH oder LiOH ergibt das Säureprodukt:



[0057] Für die Verbindungen mit Stickstoff im Linker wird das reduktive Aminierungsprotokoll verwendet, beispielsweise:



[0058] Suzukikupplungs- oder Stillekupplungsreaktionen werden zur Synthese von Biarylverbindungen verwendet:



oder: $K = B(OH)_2$, G = Halogen
oder: $K = Sn(Bu)_3$, G = Halogen

Beispielteil

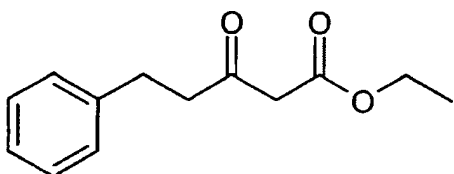
[0059] Die hier angeführten Beispiele sind für die hier beanspruchte Erfindung beispielhaft und sollen den Schutzzumfang der beanspruchten Erfindung in keiner Weise beschränken.

Instrumentelle Analyse

[0060] Infrarotspektren werden auf einem Perkin Elmer 781 Spektrometer verfolgt. Die ^1H NMR Spektren werden auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Die Daten werden folgendermaßen aufgezeichnet: Chemischer Verschiebung in ppm von internem Standardtetramethylsilan auf der Scala, Multiplizität (b = breit, s = Singulett, d = Dupplett, t = Triplett, q = Quartett, qn = Quintett und m = Multiplett), Integration Kupplungskonstante (Hz) und Zuordnung. ^{13}C NMR wird auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Chemische Verschiebungen werden in ppm aus Tetramethylsilan auf der δ Skala angegeben, wobei die Lösemittelresonanz als der interne Standard (CDCl_3 , bei 77,0 ppm und $\text{DMSO}-d_6$ bei 39,5 ppm) verwendet wird. Hochauflösungsmassenspektren werden auf VG ZAB 3F oder VG 70 SE Spektrometern erhalten.

Präparation 1

3-Oxo-5-phenyl-pentansäureethylester

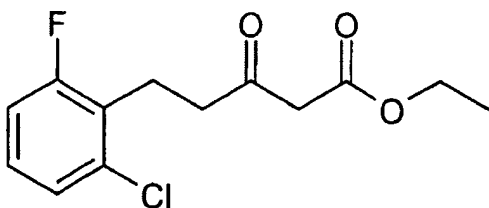


[0061] Ethylacetoacetat (2,32 g, 20 mmol) wird zu einer vorgekühlten Lösung aus IDA (2,0 M, 20 ml, 40 mmol) in THF (100 ml) bei 0°C gegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch für 30 min gerührt und dann wird Benzylbromid (3,42 g, 20 mmol) tropfenweise zugegeben. Nach dem Rühren bei 0°C für 30 min wird die Reaktion mit 5 N HCl gestoppt und mit Ethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung bis zur Neutralität gewaschen. Eine Konzentration und Säulenchromatographie ergeben 1,6 g der Titelverbindungen.

[0062] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

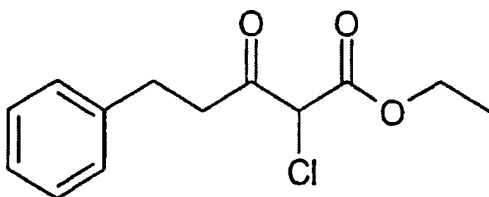
Präparation 2

5-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-3-oxo-pentansäureethylester



Präparation 3

2-Chlor-3-oxo-5-phenyl-pentansäureethylester

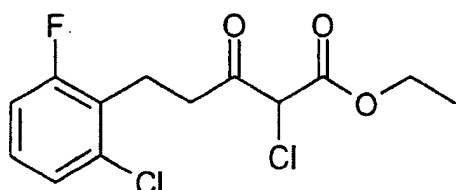


[0063] Zu einer Lösung aus 3-Oxo-5-phenyl-pentansäureethylester (1,6 g, 7,76 mmol) in Methylenchlorid (18 ml) wird Sulfurylchlorid (1,15 g, 8,53 mmol) tropfenweise gegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 6 Stunden wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration ergibt die rohe Titelverbindung, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

[0064] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

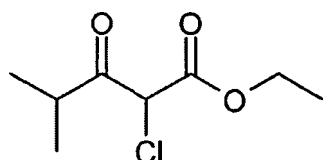
Präparation 4

5-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-chlor-3-oxo-pentansäureethylester



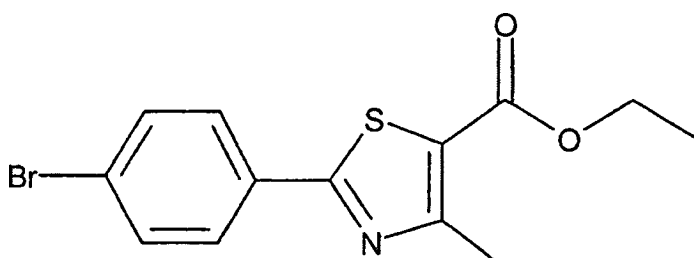
Präparation 5

2-Chlor-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester



Präparation 6

2-(4-Bromphenyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäureethylester

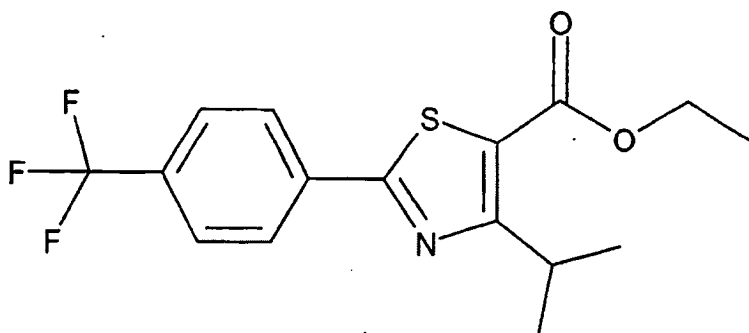


[0065] 4-Bromthiobenzamid (5 g) in Toluol wird am Rückfluss für 1 h in einem Kolben erhitzt, der mit einer Dean-Stark Falle ausgestattet ist. Das trockene 4-Brom-thioamid (3,4 g, 15 mmol) und Ethyl-2-chloracetoacetat (2,71 g, 16,4 mmol) werden in in Ethanol (1000 ml) über Nacht erhitzt. Die gekühlte Reaktion wird konzentriert und durch Blitzchromatographie gereinigt. Die Fraktionen, die das reine Produkt enthalten, werden unter Bildung von 1,5 g (30,6 %) des Esters als Feststoff konzentriert.

[0066] Die folgenden Thiazole werden auf ähnliche Weise hergestellt:

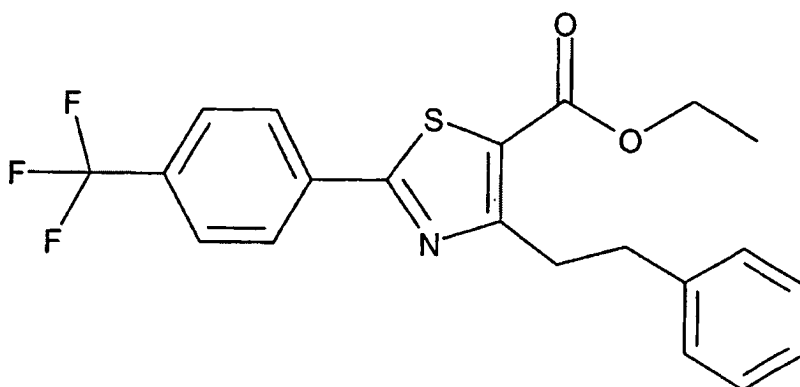
Präparation 7

4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester



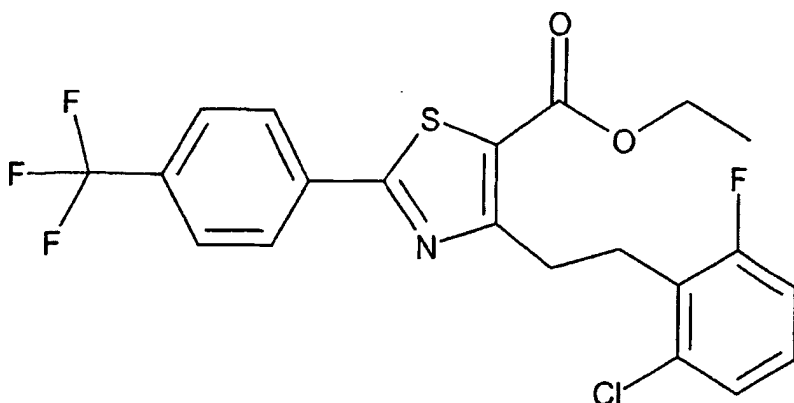
Präparation 8

4-Phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester



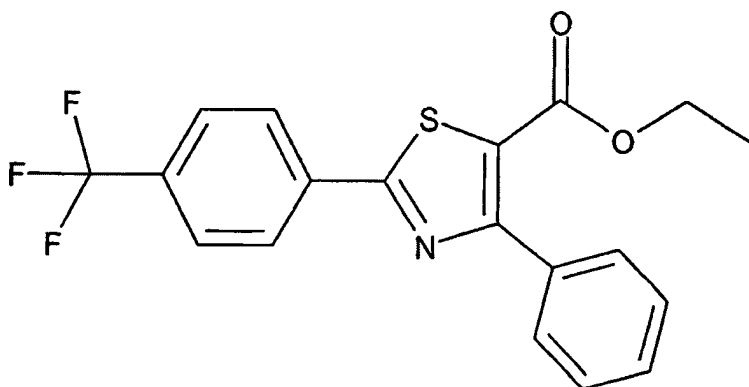
Präparation 9

4-[2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester



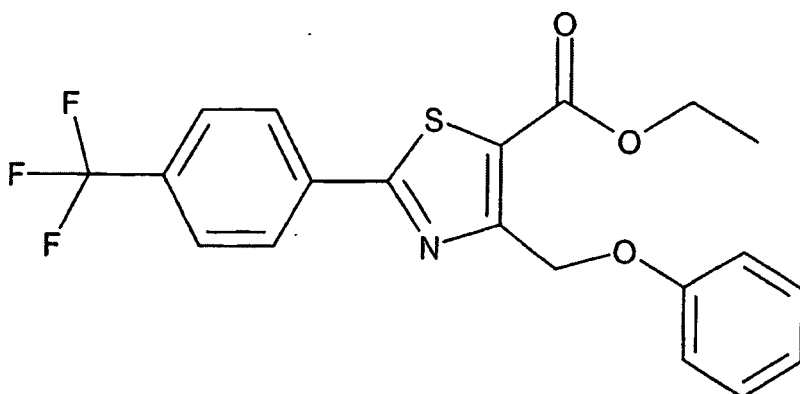
Präparation 10

4-Phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester



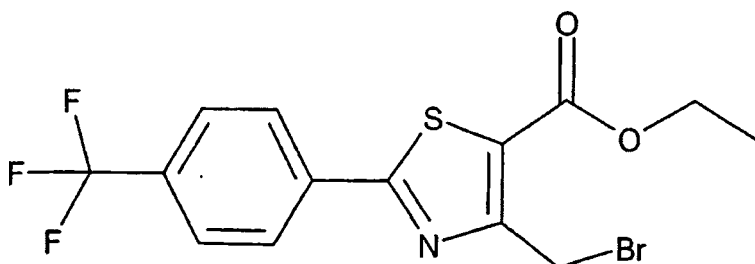
Präparation 11

4-Phenoxymethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäureethylester



Schritt A

4-Bromomethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäureethylester



[0067] 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäureethylester (1,6 g, 5,00 mmol) wird in Chloroform (50 ml) gelöst und dann werden N-Bromsuccinimid (1,0 g, 5,5 mmol) und 2,2'-Azobisisobutyronitril (0,412 g, 2,5 mmol) zugegeben und die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch TLC verfolgt, bis kein Ausgangsmaterial verbleibt. Die Reaktion kann sich auf Raumtemperatur abkühlen und wird dann mit weiterem Chloroform (100 ml) verdünnt. Wasser (50 ml) wird zugegeben und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Material wird dann konzentriert und weiter mittels Blitsäulenchromatographie unter Bildung von 1,97 g oder 99 % Ausbeute gereinigt.

Schritt B

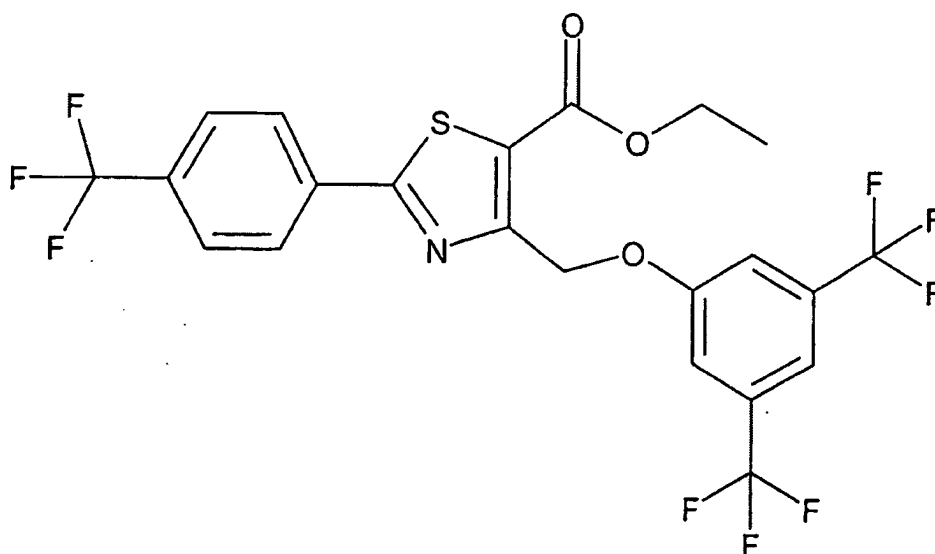
4-Phenoxymethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäure ethylester

[0068] Phenol (0,518 g, 5,5 mmol) wird mit wasserfreiem Acetonitril (20 ml) und Cäsiumcarbonat (2,3 g, 10 mmol) vereinigt und kann bei Raumtemperatur unter Stickstoff rühren. Zu der Reaktion wird 4-Brommethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäureethylester (1,97 g, 5,00 mmol) gegeben. Die Reaktion wird durch TLC verfolgt, bis das gesamte Bromid verbraucht ist. Die Reaktion wird mit Ethylether (100 ml) verdünnt und dann wird 0,1 N NaOH (50 ml) zugegeben. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert. Das Material wird weiter mittels Blitzchromatographie unter Bildung von 1,75 g oder 86 % Ausbeute des Produkts gereinigt.

[0069] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

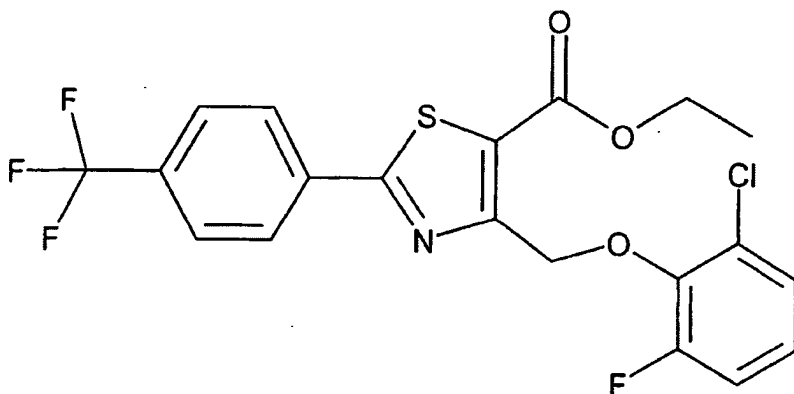
Präparation 12

4-(3,5-Bis-trifluormethylphenoxy)methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäureethylester



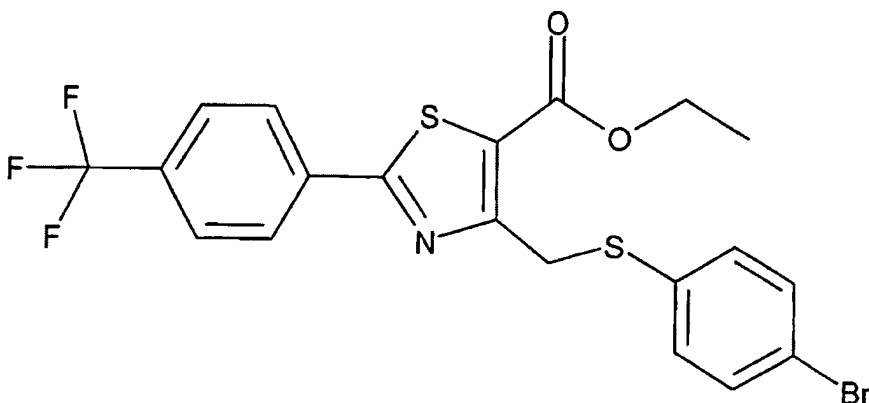
Präparation 13

4-(2-Chlor-6-fluorophenoxy)methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäure ethylester



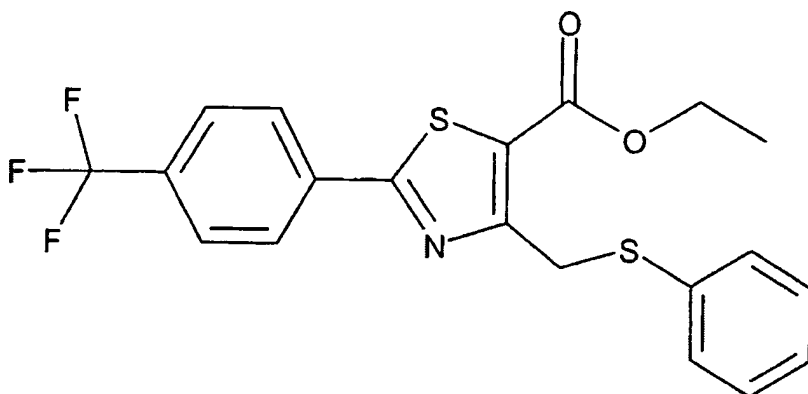
Präparation 14

4-(4-Bromphenylsulfanylmethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäure ethylester



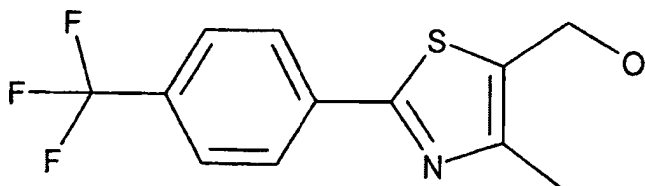
Präparation 15

4-Phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester



Präparation 16

[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-methanol

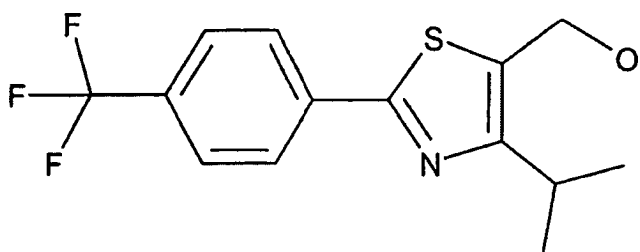


[0070] Eine THF Lösung (60 ml) aus 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester (14,9 g, 47,3 mmol) wird auf 0°C gekühlt und 1 M LiAlH₄ (47,3 ml, 47,3 mmol) wird langsam zugegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur langsam erwärmt, nachdem bei Raumtemperatur für 2 h gerührt wurde und die TLC (15 % EtOAc/Hexan) zeigt, daß der gesamte Ausgangsester verbraucht ist. Die Reaktion wird abgekühlt und vorsichtig mit 2,4 ml Wasser, 2,4 ml an 5 N NaOH und 7 ml Wasser gestoppt. Der hellbraune Feststoff wird durch Celite filtriert und unter Bildung von 7,70 g des rohen Produkts getrocknet. Eine Umkristallisation aus Methanol ergibt den reinen Alkohol.

[0071] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

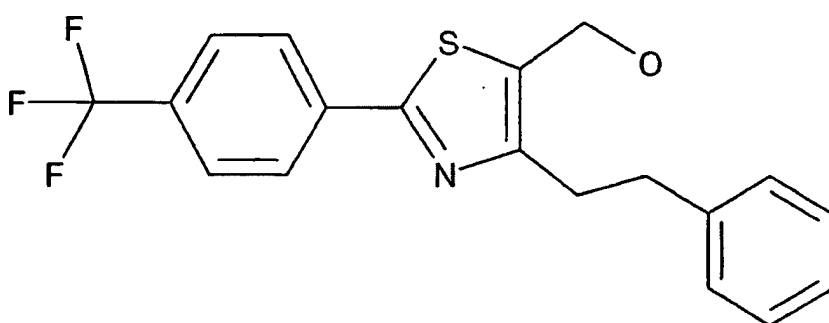
Präparation 17

[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



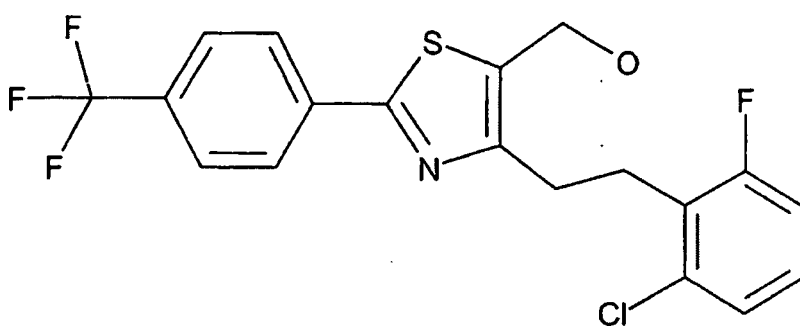
Präparation 18

4-Phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



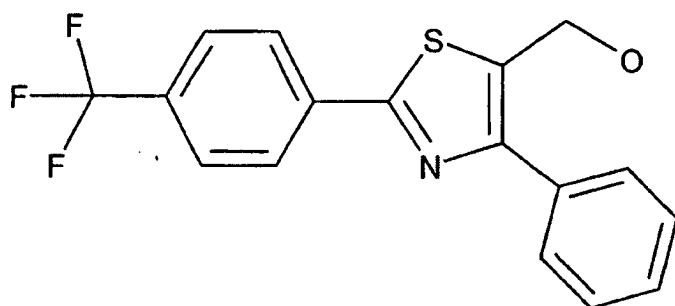
Präparation 19

4-[2-(2-Chlor-6-fluorophenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



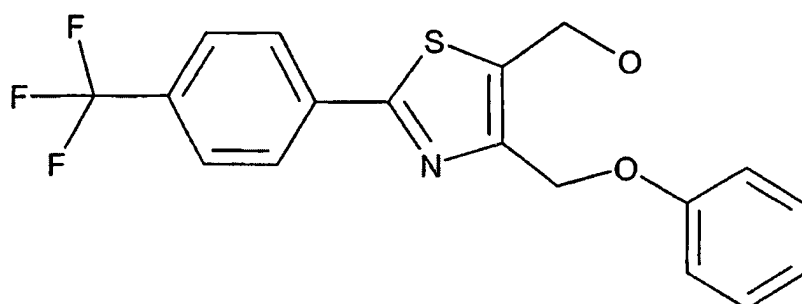
Präparation 20

[4-Phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



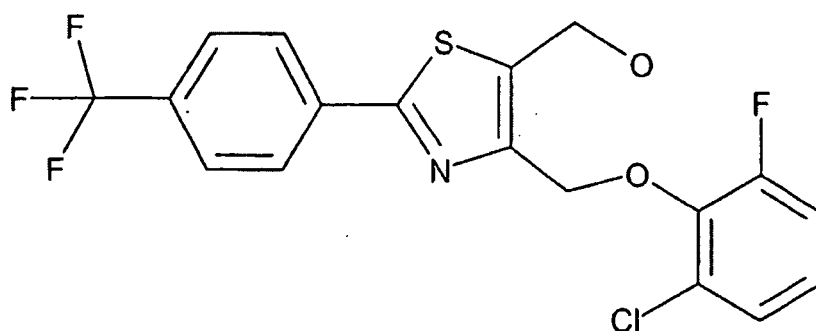
Präparation 21

[4-Phenoxymethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



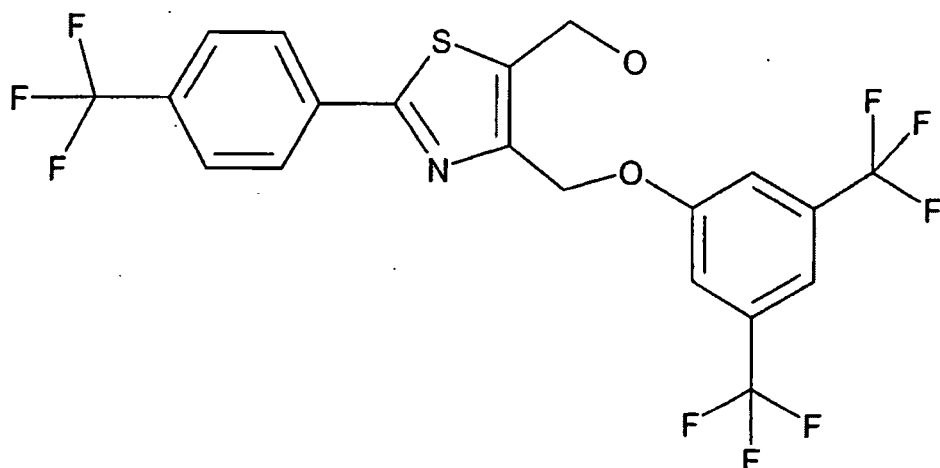
Präparation 22

[4-(2-Chlor-6-fluorophenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



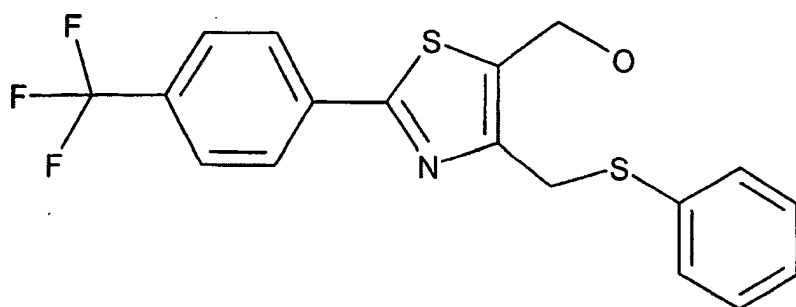
Präparation 23

[4-(3,5-Bis-trifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



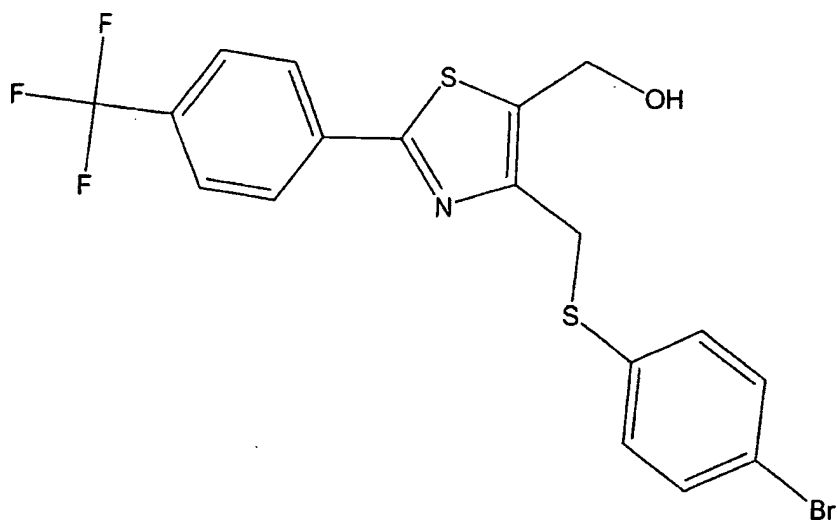
Präparation 24

[4-Phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



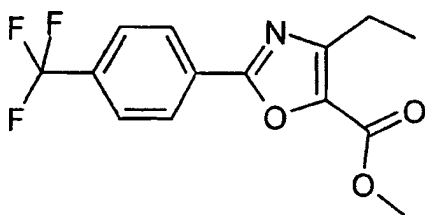
Präparation 25

[4-(4-Bromophenylsulfanylmethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol



Präparation 26

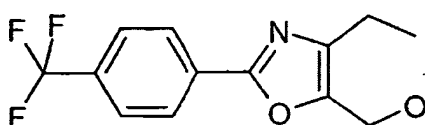
4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethylester



[0072] Zu einer Lösung aus 4-Trifluormethylbenzoesäure (0,100 g, 0,239 mmol) in Methanol (2,0 ml) wird Natriumhydroxid (0,093 g, 0,287 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird zur Trockne im Vakuum unter Bildung von 4-Trifluormethylbenzoat als weißer Feststoff konzentriert. Es wird dann mit NH_4OAc (8,32 g, 107,9 mmol) in Eisessig (500 ml) gemischt und bei 100°C für 16 Stunden erhitzt. Nach der Entfernung der Lösemittel auf einem Rotationsverdampfer wird der Rückstand zwischen Ethylacetat (300 ml) und gesättigtem Natriumbicarbonat (300 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (300 ml) ein weiteres Mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (3×500 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Chromatographie auf einer Silicagelsäule mit einer Gradientenelution mit 0 bis 10 % Ethylacetat in Hexan gereinigt und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert. Masse $[\text{EI}^+]$ 300 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Präparation 27

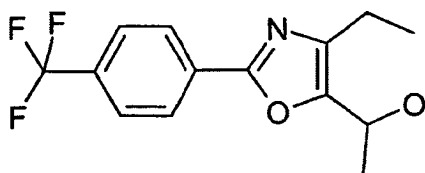
[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol



[0073] Zu einer Lösung aus 4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethylester (4,63 g, 15,47 mmol) in THF (100 ml) wird LiBH_4 in einer Portion bei 0°C gegeben. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Zusätzliches LiBH_4 wird zugegeben und die Reaktion wird bei 60°C für 30 Minuten erhitzt. Die überschüssige Menge aus LiBH_4 wird mittels 6 N HCl (50 ml) tropfenweise bei 0°C zerstört. Das Gemisch wird zwischen Ethylacetat (300 ml) und Kochsalzlösung (300 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (3×300 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie unter Flution mit 60 Ethylacetat in Hexan gereinigt und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert. Masse $[\text{EI}^+]$ 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

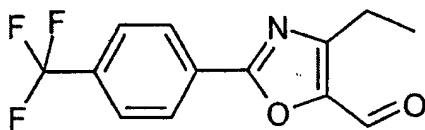
Präparation 28

1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol



Schritt A

4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd



[0074] Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (2,0 M/DCM, 3,52 ml, 7,04 mmol) in DCM (50 ml) wird DMSO (0,998 ml, 14,1 mmol) gegeben und für 15 Minuten bei -78°C gerührt. Eine Lösung aus [4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol (1,59 g, 5,86 mmol) in DCM (10 ml) wird dann zugegeben. Danach wird für 30 Minuten gerührt und Triethylamin (4,08 ml, 29,3 mmol) wird zugegeben. Die Reaktion wird bei -78°C für weitere 30 Minuten gehalten und dann für 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, mit Kochsalzlösung (3×50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie (Silicagel, 10 % Ethylacetat in Hexan) gereinigt und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert. Masse $[\text{EI}^+]$ 270 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

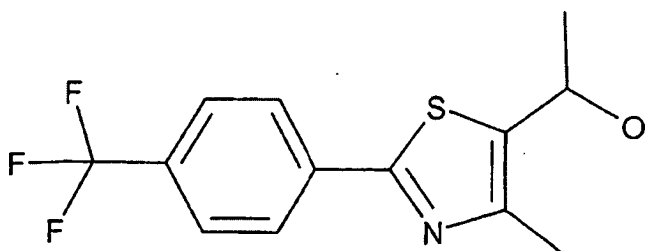
Schritt B

1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol

[0075] Zu einer Lösung aus 4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd (0,793 g, 2,95 mmol) in THF (30 ml) bei 0°C wird eine Lösung aus Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3,0 M, 2,0 ml, 0,60 mmol) tropfenweise gegeben. Die Reaktion wird für 5 Minuten gerührt und dann für 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{wässrig})}$ (10 ml) gestoppt und zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (3×100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff konzentriert. Das rohe Produkt wird für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Masse $[\text{EI}^+]$ 286 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

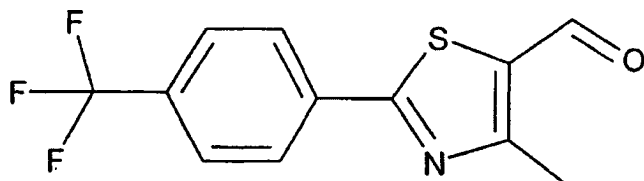
Herstellung der Verbindung 29

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



Schritt A

4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbaldehyde



[0076] Ein Gemisch aus [4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]methanol (5,0 g, 18,3 mmol) und MnO_2 (2,4 g, 27,5 mmol) in Chloroform (110 ml) wird am Rückfluss für 48 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch Celite filtriert. Eine Konzentration ergibt 5 g der Titelverbindung.

Schritt B

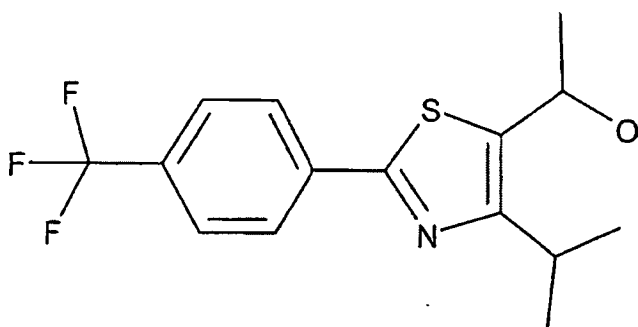
1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol

[0077] Zu einer Lösung aus 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbaldehyd (1,5 g, 5,53 mmol) in THF (50 ml) bei 0°C wird eine Lösung aus Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) tropfenweise gegeben. Die Reaktion wird für 5 Minuten gerührt und dann für 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{wässrig})}$ (10 ml) gestoppt und zwischen Ethylether (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylether (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsazlösung (3×100 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Säulenchromatographie auf Silicagel ergibt 1,35 g der Titelverbindung.

[0078] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

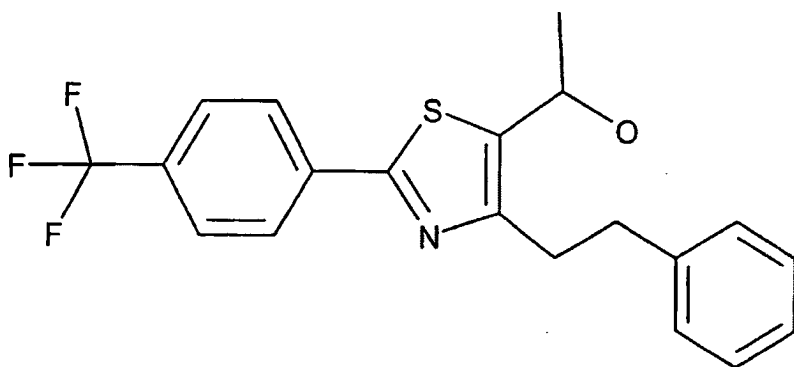
Herstellung der Verbindung 30

1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



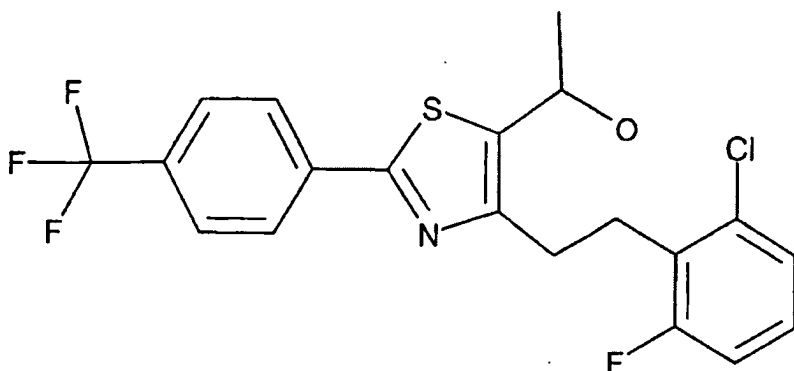
Herstellung der Verbindung 31

1-[4-Phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



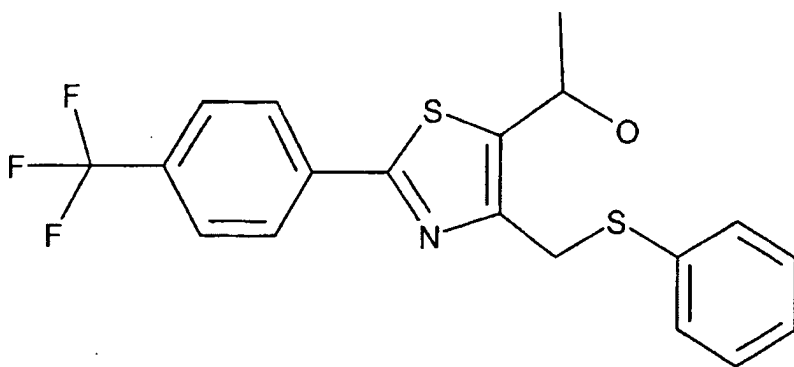
Herstellung der Verbindung 32

1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



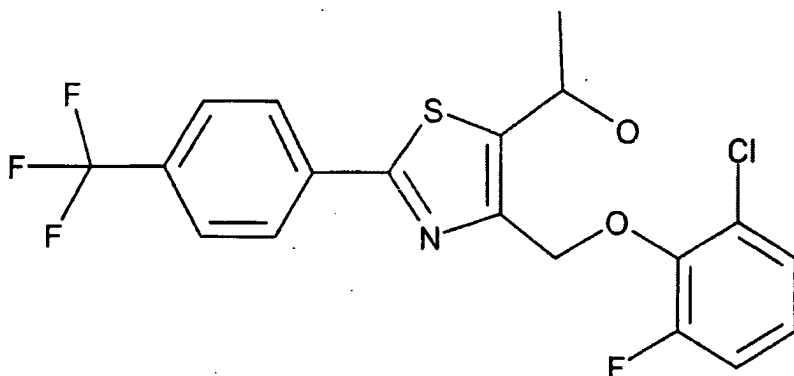
Herstellung der Verbindung 33

1-[4-Phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



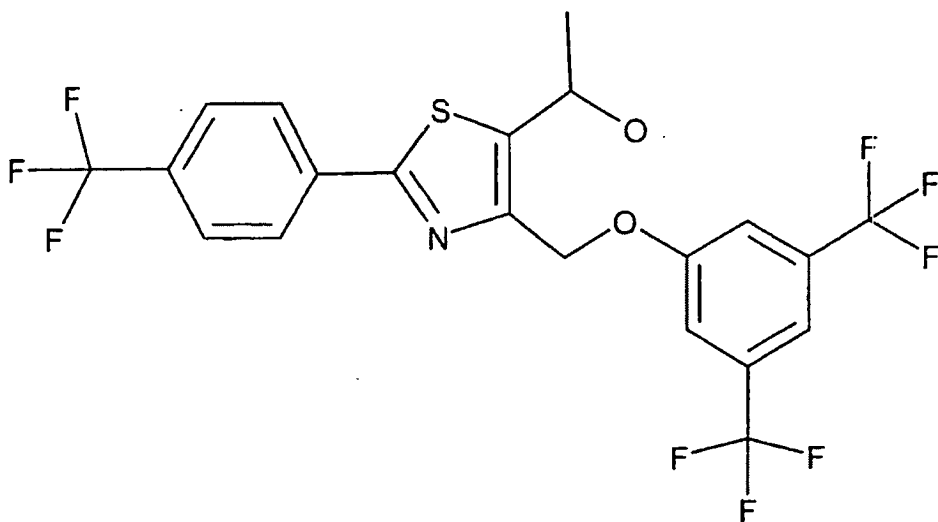
Herstellung der Verbindung 34

1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy-methyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



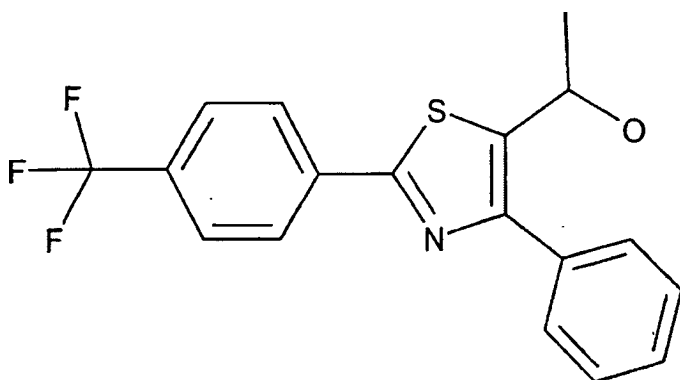
Herstellung der Verbindung 35

1-[4-(3,5-Bis-trifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



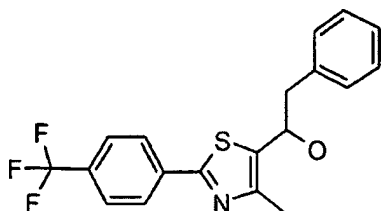
Präparation 36

1-[4-Phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol



Präparation 37

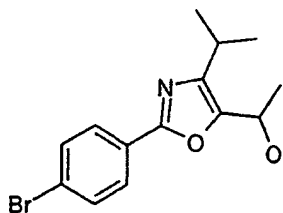
1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol



[0079] Zu einer Lösung aus 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbaldehyd (0,5 g, 1,84 mmol) in THF (20 ml) bei 0°C wird eine Lösung aus Benzylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (2,0 M, 1,0 ml, 2 mmol) tropfenweise gegeben. Die Reaktion wird für 5 Minuten gerührt und dann für 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{wässrig})}$ gestoppt und zwischen Ethylether und Wasser aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit Ethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Säulenchromatographie auf Silicagel ergibt die Titelverbindung.

Präparation 38

1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethanol



Schritt A

2-(4-Bromphenyl)-4-isopropylloxazol-5-carbonsäureethylester

[0080] Eine Lösung aus 4-Brombenzoesäure (34,0 g, 0,169 mol) in DMF (450 ml) wird bei Umgebungstemperatur portionsweise mit NaH (6,4 g, 0,16 mol, 60 % Öldispersion) behandelt. Die Suspension wird auf 90°C erhitzt und 2-Chlor-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester (27,7 g, 0,144 mol) wird rein zugegeben. Das restliche Chlorid wird mittels DMF (25 ml) in den Reaktionskolben gewaschen. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h gerührt, gekühlt und mit Wasser (600 ml) behandelt. Das Gemisch wird mit EtOAc (750 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (2 × 250 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Schaum (56 g) konzentriert. Dieser Diester wird in Essigsäure (500 ml) gelöst und bei Umgebungstemperatur mit Ammoniumacetat (80 g, 1,0 mol) behandelt und bei 120°C für 20 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, konzentriert und zwischen EtOAc (500 ml) und gesättigter NaHCO_3 Lösung (3 × 125 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelblitzchromatographie mittels Hexan : Ethylacetat (6:1) unter Bildung der Titelverbindung (26,6 g, 55 %) gereinigt.

Schritt B

[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]-methanol

[0081] Eine Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-carbonsäureethylester (20,6 g, 60,9 mmol) in THF (300 ml) wird in einem Eiswasserbad gekühlt und portionsweise mit LiAlH_4 (2,8 g, 73 mmol) behandelt. Die Reaktion ist nach 1,5 h vollständig. Eischips (~10 g) werden zur Stoppen des überschüssigen Hydridreagenzes zugegeben und wasserfreies Na_2SO_4 (~50 g) wird zugegeben. Die dicke Suspension wird für 30 min gerührt, durch Celite filtriert und mit THF (600 ml) gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelblitzchromatographie mittels Hexan : Ethylacetat (3:1) unter Bildung eines weißen Feststoffs (17,9 g, 99 %) gereinigt.

Schritt C

2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-carbaldehyd

[0082] Eine Lösung aus [2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]methanol (17,9 g, 60,4 mmol) in CH_2Cl_2 (450 ml) wird bei Umgebungstemperatur mit Essigsäure-1,1-diacetoxy-3-oxo-1^{•5}-iod-2-oxa-indan-1-ylester (39 g, 92 mmol, Dess Martin Reagenz) behandelt. Die Suspension wird für 1 h gerührt und zwischen 10 % wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung (250 ml) und CH_2Cl_2 (150 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit gesättigtem NaHCO_3 (2 × 250 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Et_2O (300 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelblitzchromatographie mittels Hexan : Ethylacetat (6:1) unter Bildung eines nicht ganz weißen Feststoffs (14,4 g, 81 %) gereinigt.

Schritt D

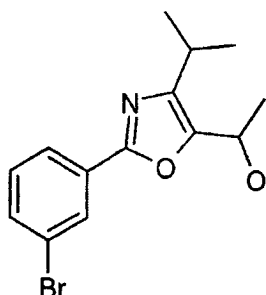
1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]ethanol

[0083] Eine Lösung aus 2-(4-Bromphenyl)-4-isopropylloxazol-5-carbaldehyd (14,4 g, 84,9 mmol) in THF (300 ml) wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit Methylmagnesiumbromid (25 ml, 75 mmol, 3 M Et_2O) behandelt. Nach 1 h wird weiteres Methylmagnesiumbromid (12 ml, 36 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 1,5 h gerührt und eine gesättigte NH_4Cl Lösung (10 ml) wird tropfenweise zugegeben. Das Gemisch

wird zwischen gesättigter NH_4Cl Lösung (10 ml), 1 N HCl (25 ml) und Et_2O (300 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelblitzchromatographie mittels Hexan : Ethylacetat (9:1 bis 5:1) unter Bildung eines nicht ganz weißen Feststoff (9,5 g, 63 %) gereinigt.

Präparation 39

1-[2-(Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethanol



[0084] Durch die obige Sequenz wie Präparation 38 wird 4-Brombenzoesäure zu 1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethanol umgewandelt.

2-(3-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-carbonsäureethylester: 135 mmol Maßstab, 35%

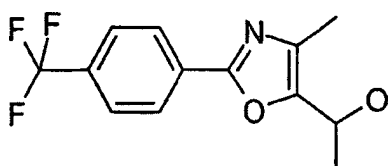
[2-(3-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]methanol: 45 mmol Maßstab, 100%

2-(3-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-carbaldehyd: 45 mmol, 69%

1-[2-(3-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethanol: 29 mmol Maßstab, 100%

Präparation 40

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol



Schritt 1

2-(4-tert-Butylbenzoylamino)propionsäuremethylester

[0085] D,L-Alaninmethylester (18,5 g, 132 mmol), Triethylamin (42 ml, 300 mmol) und Dichlormethan (300 ml) werden in einem Eiswasserbad gerührt. 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (25 g, 120 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das entstehende Gemisch kann für 20 h bei Raumtemperatur rühren. 500 ml Wasser und 100 ml an 1 M Chlorwasserstoffsäure werden nacheinander zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 250 ml jeweils an gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu 100 ml Volumen konzentriert. Das Gemisch wird mit 200 ml Hexan verdünnt, für 1 h auf 0°C gekühlt und der weiße Feststoff wird filtriert und unter Vakuum unter Bildung von 2-(4-tert-Butylbenzoylamino)propionsäuremethylester, 26,5 g, 80%, getrocknet. MS (ES) : 276 ($\text{M}^+ + 1$).

Schritt 2

2-(4-tert-Butylbenzoylamino)propionsäure

[0086] Ein Gemisch aus 2-(4-tert-Butylbenzoylamino)propionsäuremethylester (26,3 g, 95,6 mmol), 200 ml 1 M Natriumhydroxid und 100 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Die entstehende klare Lösung wird in einem Eiswasserbad gekühlt und der pH wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Das Produkt wird mit drei 250 ml Portionen an Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden jeweils mit 100 ml Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von 2-(4-tert-Butylbenzoylamino)propionsäure als weißer Feststoff, 24,6 g,

95% konzentriert. MS $M^+ + 1$ 260.

Schritt 3

[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol

[0087] Zu einer Lösung aus 2-(4-Trifluormethylbenzoylamino)propionsäure (33,4 g, 128 mmol) werden Oxalylchlorid (111 ml, 1,27 mol) und 1 Tropfen DMF gegeben und die Lösung wird über Nacht gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und Toluol (20 ml) wird zugegeben. Das Toluol wird dann im Vakuum entfernt. Das entstehende rohe Öl wird in 50 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0°C gekühlt und Triethylamin (27 ml, 192 mmol) wird gefolgt von Methanol (50 ml) zugegeben. Nach 3 Stunden werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das rohe Cl wird durch Blitzsäulenchromatographie (20 %–50 % Ethylacetat/Hexan) unter Bildung von 12,6 g (35 %) an 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethylester gereinigt. Dieser Ester (2,0 g, 7,0 mmol) wird durch Lösen in THF (50 ml) und Zugabe von 4 Äquivalenten LiBH_4 (0,610 g, 28,0 mmol) unter Bildung von 1,8 g (100 %) an [4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol zu dem Alkohol reduziert. MS $M^+ + 1$ 258.

Schritt 4

4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd

[0088] [4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol (2,42 g, 9,41 mmol) und 100 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur gerührt. Dess-Martin Periodinan (8,0 g, 18,8 mmol) wird zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 100 ml gesättigtem Natriumhydrogencarbonat verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, jeweils mit 50 ml Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelchromatographie unter Flution mit einem Gemisch aus 8:2 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd als weißer Feststoff, 2,12 g, 89 %, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 256.

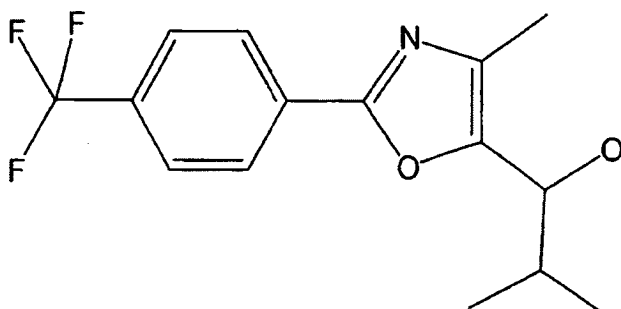
Schritt 5

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol

[0089] Eine Lösung aus 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd (1,32 g, 5,16 mmol) und 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C gerührt. Methylmagnesiumbromid (2,2 ml, 6,71 mmol, 3 M) wird tropfenweise zugegeben und das entstehende Gemisch kann bei Raumtemperatur für 30 min rühren. Die Reaktion ist nicht vollständig so daß eine weitere Menge an Methylmagnesiumbromid (1 ml, 3 mmol) zugegeben wird und die Reaktion wird für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf einem Eis/Wasserbad gekühlt und wässriges Ammoniumchlorid (10 ml) wird zugegeben. Das Produkt wird mit drei 75 ml Portionen an Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Silicagelchromatographie unter Flution mit einem Gemisch aus 1:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol als elfenbeinfarbener Feststoff, 1,12 g, 80 %, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 272.

Präparation 41

2-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol

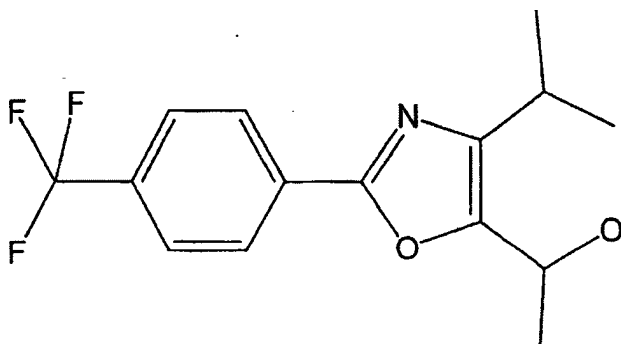


[0090] Diese Verbindung wird auf analoge Weise mittels der Präparation 40 hergestellt. Die Schritte 1–4 sind

identisch wie vorher beschrieben. Der Schritt 5 wird mittels Isopropylmagnesiumbromid unter Bildung von 2-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol ausgeführt.

Präparation 42

1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazo-5-yl]ethanol



Schritt 1

2-Chlor-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester

[0091] Ethylisobutyrylacetat (12,0 g, 75,85 mmol) wird bei 0°C in Dichlormethan (75 ml) gerührt. Sulfurylchlorid (6,5 ml, 80 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das entstehende Gemisch kann bei Raumtemperatur für 20 h rühren. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und wässriges gesättigtes Natriumhydrogencarbonat (200 ml) wird vorsichtig zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung (100 ml jeweils) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem konstanten Gewicht unter Bildung von 2-Chlor-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester als farbloses Öl (14,6 g, 100 %), konzentriert. MS ($M^+ + 1$) 193.

Schritt 2

4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäureethylester

[0092] Natriumhydrid, 60 % Mineralöl (1,9 g, 46,3 mmol) und Dimethylformamid (50 ml) werden bei Raumtemperatur gerührt und 4-(Trifluormethyl)benzoesäure (8,0 g, 42,1 mmol) wird zugegeben. Zu der entstehenden Aufschlämmung wird 2-Chlor-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester (8,5 g, 44,2 mmol) gegeben und das entstehende Gemisch wird für 3 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit Wasser (100 ml) verdünnt und das Produkt wird mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (drei 100 ml Portionen) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von 4-Trifluormethylbenzoesäure-1-ethoxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-butylester als farbloses Öl, 14,6 g, 100%, zu einem konstanten Gewicht konzentriert. Das entstehende Öl wird in einem Gemisch aus Essigsäure (100 ml) und Ammoniumacetat (9,75 g, 126,5 mmol) am Rückfluss für 1 h gerührt und dann bei Raumtemperatur für 20 h. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen wässrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgeteilt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat gewaschen (100 ml). Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung (100 ml jeweils) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird über Silica unter Flution mit 9:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäureethylester als weißer Feststoff, 8,1 g, 60 %, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 328.

Schritt 3

[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol

[0093] 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäureethylester (0,53 g, 1,62 mmol) wird in Tetrahydrofuran (25 ml) bei 0°C gerührt. Lithiumaluminumhydrid (0,122 g, 3,23 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit 1 M wässriger Chlorwasserstoffsäure (10 ml) verdünnt und das Produkt wird mit Ethylacetat (drei 75 ml Portionen) extrahiert. Die Ex-

trakte werden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von [4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol als weißer Feststoff, 0,46 g, 100%, konzentriert. MS ($M^+ + 1$) 286.

Schritt 4

4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-carbaldehyd

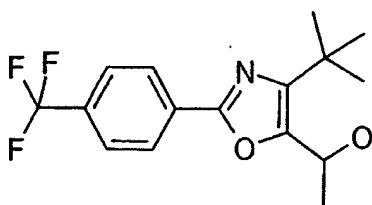
[0094] [4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]methanol (0,46 g, 1,612 mmol), Dess-Martin Periodinan (1,36 g, 3,22 mmol) und Dichlormethan (25 ml) werden für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit wässrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) und Dichlormethan (100 ml) verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wird über Silica unter Flution mit 3:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbaldehyd als weißer Feststoff, 0,41 g, 90%, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 284.

Schritt 5

1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol

[0095] Die Herstellung erfolgt gemäß einem zu Schritt 5 der Präparation 40 ähnlichen Verfahren.

Präparation 43

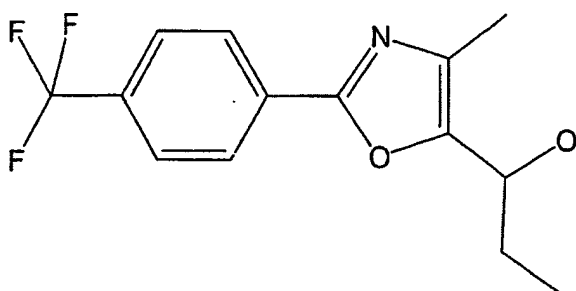


1-[4-tert-Butyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol

[0096] Diese Verbindung wird auf ähnliche Weise wie Präparation 42 mittels Ethylpivaloylacetat als Ausgangsmaterial in Schritt 1, hergestellt.

Präparation 44

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol



Schritt 1

4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethoxymethylamid

[0097] Zu einer Lösung aus 2-(4-Trifluormethylbenzoylamino)propionsäure (5,0 g, 19,14 mmol) werden Oxalylchlorid (16,7 ml, 191,4 mmol) und 2 Tropfen DMF gegeben und die Lösung wird über Nacht gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und Toluol (20 ml) wird zugegeben. Das Toluol wird dann im Vakuum entfernt. Das entstehende rohe Öl wird in Dichlormethan (100 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und Triethylamin (13,4 ml, 96 mmol) wird gefolgt von N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (9,4 g, 96 mmol) zugege-

ben. Nach 1 Stunde wird das Gemisch zwischen 1 M wässriger Chlorwasserstoffsäure und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Produkt wird über Silica unter Flution mit 8:2 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethoxymethylamid als weißer kristalliner Feststoff, 2,4 g, 40 %, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 315.

Schritt 2

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-on

[0098] 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-carbonsäuremethoxymethylamid (1,0 g, 3,18 mmol) wird in Tetrahydrofuran (15 ml) bei -78°C gerührt. Ethylmagnesiumbromid, 3M/Ether (2,1 ml, 4,14 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit wässrigem gesättigtem Ammoniumchlorid verdünnt und mit Ethylacetat (drei 50 ml Portionen) gewaschen. Die vereinigten Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird über Silica unter Flution mit 7:3 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-on als elfenbeinfarbener Feststoff, 0,70 g, 78 %, gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 284.

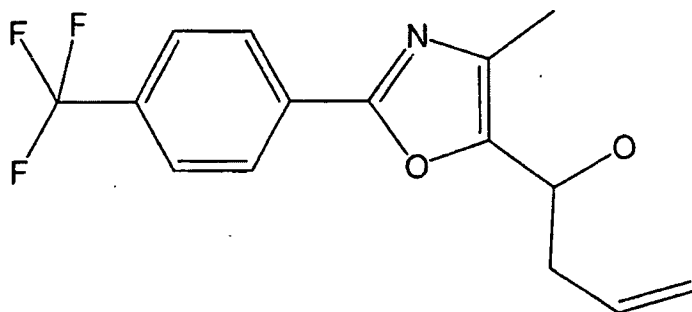
Schritt 3

1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol

[0099] 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-on (0,68 g, 2,4 mmol) und Tetrahydrofuran (5 ml) werden bei 0°C gerührt. Lithiumborhydrid (0,14 g, 6,36 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird für 10 min bei 0°C und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 1 M wässriger Chlorwasserstoffsäure und mit Ethylacetat (drei 50 ml Portionen) gewaschen. Die organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird über Silica unter Flution mit 8:2 Hexan : Ethylacetat bis 1:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol als elfenbeinfarbener Feststoff, 0,69 g, 100% gereinigt. MS ($M^+ + 1$) 286.

Präparation 45

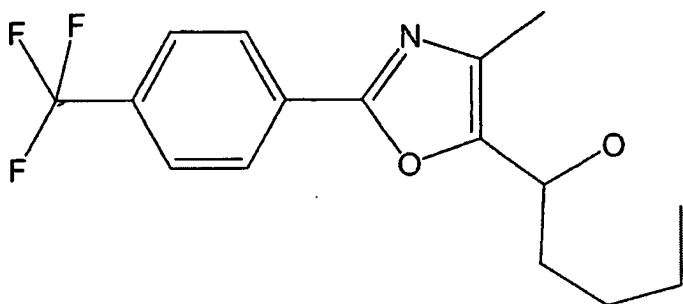
1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-but-3-en-1-ol



[0100] Diese Verbindung wird auf ähnliche Weise wie Präparation 44 unter Verwendung von Allylmagnesiumbromid in Schritt 2 als Reagenz, hergestellt.

Präparation 46

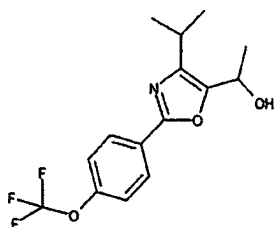
1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]pentan-1-ol



[0101] Diese Verbindung wird auf ähnliche Weise wie Präparation 44 unter Verwendung von n-Butyllithium in Schritt 2 als Reagenz, hergestellt.

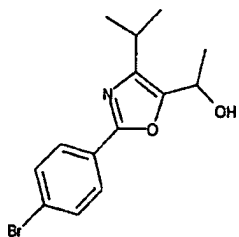
Präparation 47

1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethoxyphenyl)oxazol-5-yl]ethanol



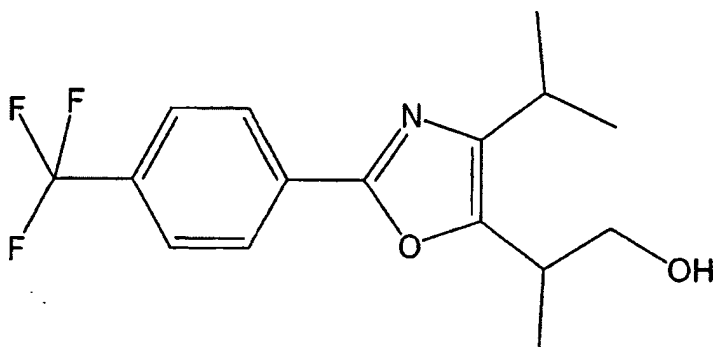
Präparation 48

1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]ethanol



Präparation 49

2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol



Schritt 1

4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-4H-oxazol-5-on

[0102] 3-Methyl-2-(4-trifluormethylbenzoylamino)buttersäuremethylester (4,75 g, 16,42 mmol) wird in Essigsäureanhydrid (25 ml) gelöst und für 3 h auf 95°C erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen wässrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat (100 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgeteilt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung (100 ml jeweils) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert und über Silicagel unter Flution mit 9:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-4H-oxazol-5-on als farbloses Öl gereinigt, das sich während dem Stehen zu einem weißen kristallinen Feststoff, 4,14 g, 93 %, verfestigt. MS ($M^+ + 1$) 272.

Schritt 2

2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propionsäureethylester

[0103] 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-4H-oxazol-5-on (1,0 g, 3,69 mmol) und (Carbethoxyethylidin)triphenylphosphoran (2,67 g, 7,37 mmol) werden in Toluol (20 ml) am Rückfluss für 3 h gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird über Silica unter Flution mit 9:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propionsäureethylester als blaßoranges Öl, 1,11g, 85 % konzentriert. MS ($M^+ + 1$) 356.

Schritt 3

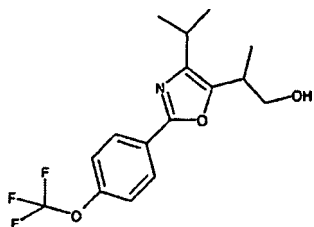
2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol

[0104] 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propionsäureethylester (1,11 g, 3,12 mmol) und Tetrahydrofuran (50 ml) werden auf 0°C gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (0,24 g, 6,25 mmol) wird zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und 1 M wässrige Chlorwasserstoffsäure (50 ml) wird vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wird dann mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen und die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung (50 ml jeweils) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung von 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol als blaßoranges Öl, 1,03 g, 100% zu einem konstanten Gewicht konzentriert. MS ($M^+ + 1$) 314.

[0105] Die folgende Verbindung wird auf ähnliche Weise hergestellt:

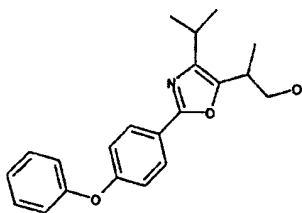
Präparation 50

2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethoxyphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol



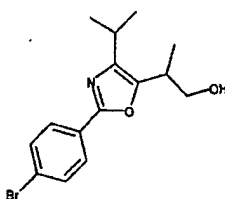
Präparation 51

2-[4-Isopropyl-2-(4-phenoxyphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol



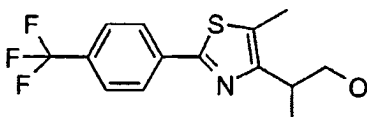
Präparation 52

2-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyloxazol-5-yl]propan-1-ol

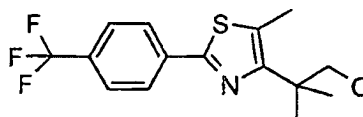


Präparation 53

2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-4-yl]propan-1-ol und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol



und



Schritt A

4-Brom-2-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester und 4-Brom-2,2-dimethyl-3-oxo-pentansäuremethylester

[0106] Eine Lösung aus Brom (18,4 g, 115 mmol) in Chloroform (30 ml) wird zu einem Gemisch aus 2-Methyl-3-oxo-pentansäuremethylester und 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentansäuremethylester (16,5 g) in Chloroform (120 ml) bei 0–5°C tropfenweise gegeben. Nach der Zugabe von Brom kann das Gemisch sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird dann durch Eiswasser gestoppt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit kaltem Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration ergibt die Titelverbindungen, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Schritt B

2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäuremethylester und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäuremethylester

[0107] Ein Gemisch aus 4-Trifluormethylthiobenzamid (7,70 g, 37,5 mmol) und dem rohen Produkt aus Schritt A (9,0 g, 40 mmol) in Ethanol (500 ml) wird am Rückfluss für 4 Tage erhitzt. Das Lösemittel wird eingedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie auf Silicagel unter Bildung der Titelverbindungen (11 g) gereinigt.

Schritt C

2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol

[0108] Zu einer Lösung aus 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]-propionsäuremethylester und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäuremethylester (10,6 g) in THF (50 ml) wird eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid in THF (1,0 M, 33 ml) bei 0 °C gegeben. Nach 2 Stunden wird die Reaktion durch Wasser und Natriumhydroxid gestoppt, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol (4,3 g) und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol (2,6 g).

Präparation 54

2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol



Schritt A

4-Brom-2-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester und 4-Brom-2,2-dimethyl-3-oxo-pentansäuremethylester

[0109] Eine Lösung aus Brom (18,4 g, 115 mmol) in Chloroform (20 ml) wird zu einem Gemisch aus 2-Methyl-3-oxo-pentansäuremethylester und 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentansäuremethylester (ca. 115 mmol) in Chloroform (120 ml) bei 0–5°C tropfenweise gegeben. Nach der Zugabe des Broms kann sich das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird dann durch Eiswasser gestoppt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit kaltem Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration ergibt die Titelverbindungen, die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden.

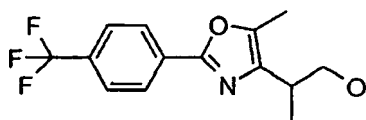
Schritt B

2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester

[0110] Zu einer Lösung aus 4-Trifluormethylbenzoesäure (7,6 g, 40 mmol) in Methanol (100 ml) wird Natriumhydroxid (1,6 g, 40 mmol) gegeben, für 30 min gerührt und das Methanol wird eingedampft. Der Rückstand wird in DMF (50 ml) aufgenommen und das rohe Produkt aus Schritt A (10 g) wird zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird in Ethanol (150 ml) aufgenommen und mit Ammoniumacetat (6,17 g) behandelt und für 12 Stunden bei 70°C erhitzt. Ethanol wird verdampft und der Rückstand wird mit Ammoniumacetat (12,3 g) in Eisessig (750 ml) gemischt und bei 100°C für 2 Tage erhitzt. Das Lösemittel wird eingedampft und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (3,40 g) und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (2,80 g).

Schritt C

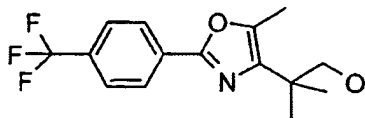
2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl]-propan-1-ol



[0111] Zu einer Lösung aus 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (3,4 g) aus Schritt B in THF (20 ml) wird eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid in THF (1,0 M, 14 ml) bei 0°C gegeben. Nach 2 Stunden wird die Reaktion mit Wasser und Natriumhydroxid gestoppt, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol (0,88 g).

Schritt D

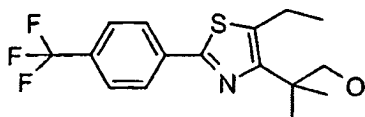
und 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol



[0112] Zu einer Lösung aus 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (2,8 g) aus Schritt B in THF (14 ml) wird eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid in THF (1,0 M, 13 ml) bei 0°C gegeben. Nach 2 Stunden wird die Reaktion durch Wasser und Natriumhydroxid gestoppt, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt 2-Methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol (2,3 g).

Präparation 55

2-Methyl-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol



Schritt A

4-Brom-2,2-dimethyl-3-oxo-hexansäuremethylester

[0113] Eine Lösung aus Brom (24 g, 150 mmol) in Chloroform (30 ml) wird zu 2,2-Dimethyl-3-oxo-hexansäuremethylester (25,9 g, 150 mmol) in Chloroform (126 ml) bei 0–5°C tropfenweise gegeben. Nach der Zugabe von Brom kann sich das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird dann durch Eiswasser gestoppt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit kaltem Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration ergibt die Titelverbindungen (36,9 g), die im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden

Schritt B

2-Methyl-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäuremethylester

[0114] Ein Gemisch aus 4-Trifluormethylthiobenzamid (12,3 g, 60 mmol) und dem rohem Produkt von Schritt A (16,6 g, 66 mmol) in Ethanol (600 ml) wird am Rückfluss für 3 Tage erhitzt. Das Lösemittel wird verdampft und der Rückstand wird durch Chromatographie auf Silicagel unter Bildung der Titelverbindungen (14,5 g) gereinigt.

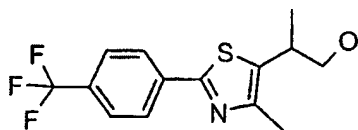
Schritt C

2-Methyl-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol

[0115] Zu einer Lösung aus 2-Methyl-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäuremethylester (14,5 g, 40,6 mmol) in THF (100 ml) wird eine Lösung aus Lithiumaluminiumhydrid in THF (1,0 M, 41 ml) bei 0°C gegeben. Nach 2 Stunden wird die Reaktion mit Wasser und Natriumhydroxid gestoppt, filtriert und konzentriert. Eine Chromatographie auf Silicagel ergibt 2-Methyl-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol (12,3 g).

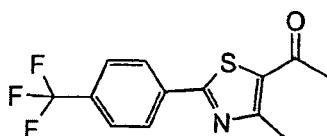
Präparation 56

2-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propan-1-ol



Schritt A

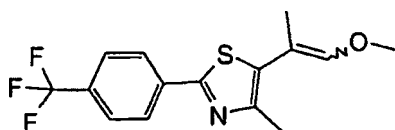
1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanon



[0116] Ein Gemisch aus 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol (1,0 g, 3,48 mmol) und MnO_2 (0,45 g, 5,22 mmol) in Chloroform (30 ml) wird am Rückfluss erhitzt und nach 24 Stunden wird zusätzliches MnO_2 (300 mg) zugegeben und am Rückfluss für weitere 9 Stunden erhitzt, und die Reaktion wird durch Celite filtriert. Eine Konzentration des Filtrats ergibt die Titelverbindung (1,0 g).

Schritt B

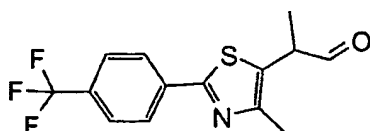
5-(2-Methoxy-1-methylvinyl)-4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol



[0117] Zu einer Lösung aus (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (15,5 g, 45,2 mmol) in Toluol (330 ml) wird Kalium-*t*-butoxid (5,07 g, 45,2 mmol) in einer Portion gegeben und für 30 Minuten gerührt und dann wird eine Lösung aus 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanon (8,6 g, 30,1 mmol) in Toluol (20 ml) zugegeben. Die Reaktion wird für 4 Stunden gerührt, durch NH_4Cl wässrige Lösung gestoppt, mit Ethylacetat extrahiert und dann auf einem Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule unter Flution mit 0–10 % Ethylacetat in Hexan gereinigt und unter Bildung der Titelverbindung (7,0 g) konzentriert.

Schritt C

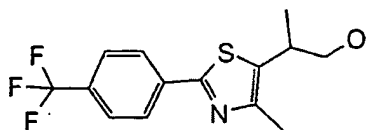
2-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propionaldehyd



[0118] 5-(2-Methoxy-1-methylvinyl)-4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol (7,0 g, 22,3 mmol) in THF (200 ml) wird mit einer konzentrierten wässrigen HCl Lösung (7 ml) bei 50°C für 2 Stunden konzentriert. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration und Säulenchromatographie auf Silicagel ergibt die Titelverbindung (3,5 g).

Schritt D

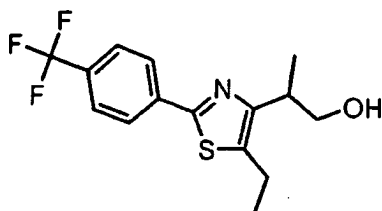
2-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propan-1-ol



[0119] Zu einer Lösung aus 2-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propionaldehyd (2,0 g, 6,68 mmol) in Ethanol (30 ml) wird NaBH_4 (0,25 g, 6,6 mmol) portionsweise bei 0°C gegeben. Die Reaktion wird bei 0°C für 15 Minuten gehalten und für 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mittels Wasser gestoppt, mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration und Säulenchromatographie auf Silicagel unter Flution mit Hexan und Ethylacetat ergibt die Titelverbindung (2,0 g).

Präparation 57

2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol



Schritt A

[0120] 3-Oxo-hexansäureethylester (29,5 g, 0,1865 mol) wird in wasserfreiem Dichlormethan (DCM) (400 ml) gelöst und dann unter Rühren auf 0–5°C gekühlt. Die Lösung aus Brom (30,4 g, 0,190 mol) in DCM (80 ml) wird tropfenweise über 2 h zu der Reaktion des Beta-keto-esters gegeben. Nach der Zugabe kann das Gemisch für 0,5 h bei 0°C rühren, dann wird das Eisbad entfernt und das Gemisch kann bei Raumtemperatur für 18 h rühren. Eine TLC zeigt den gesamten Verbrauch des Ausgangsmaterials und dann wird Eiswasser (200 g) unter Rühren zugegeben. Die organische Phase wird gesammelt und mit kaltem Wasser (2 ×) und Kochsalzlösung gewaschen, Die filtrierte Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zu einer klaren Flüssigkeit konzentriert. Der rohe 4-Brom-3-oxo-hexansäureethylester (40,2 g, 0,1695 Mol), 91 % Ausbeute, wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B

[0121] 4-Brom-3-oxo-hexansäureethylester (4,68 g, 20,98 mmol) wird in denaturiertem Ethanol (100 ml) gelöst und para-Trifluormethylthiobenzamid (4,31 g, 21 mmol) wird in einer Portion zugegeben. Die Reaktion wird von Luft befreit und mit Stickstoff durchblasen und dann auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch TLC und HPLC verfolgt und nachdem sie vollständig ist, kann sich die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen. Das Lösemittel wird entfernt und die Reaktion wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, gefolgt von Waschschritten mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung. Die Ethylacetatlösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert und weiter mittels Blitzsäulenchromatographie (10 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des reinen [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]essigsäureethylesters (5,09 g, 14,82 mmol) oder 71% Ausbeute gereinigt.

Schritt C

[0122] [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]essigsäureethylester (2,02 g, 6,13 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (10 ml) gelöst und Lithiumdiisopropylamid (LDA) wird bei Raumtemperatur langsam zugegeben. Diese Lösung kann bei Raumtemperatur rühren und wird durch TLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung wird Methyljodid (582 mg, 4,00 mmol) langsam zugegeben und die Reaktion wird durch TLC verfolgt. Nach 18 h ist die Reaktion nicht vollständig, aber wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gestoppt und mit Diethylether verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert und mittels Blitzsäulenchromatographie (10 % EtOAc/Hexan) gereinigt. Der eine 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluor-

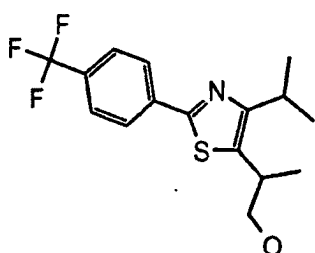
methylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäureethylester (1,30 g, 3,64 mmol) wird mit 59 % Ausbeute erhalten.

Schritt D

[0123] 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propionsäureethylester (1,05 g, 3,06 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (10 ml) gelöst und dann unter Rühren auf 0°C gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (3,10 ml, 1 M in THF, 3,10 mmol) wird langsam mittels einer Spritze zugegeben und die Reaktion wird durch TLC verfolgt. Während der vollständigen Umwandlung wird die Reaktion vorsichtig mittels Wasser, einer Base und Wasser gestoppt. Celite wird zu der Reaktion gefolgt von Diethylether gegeben und das Gemisch wird dann durch ein Celitekissen filtriert. Die zwei Phasen werden dann getrennt und die organische Phase wird mittels Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das reine 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol (0,930 g, 2,95 mmol) wird mit 95 % Ausbeute nach einer Blitzchromatographie erhalten.

Präparation 58

2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propan-1-ol



Schritt A

[0124] 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäuremethylester (14 g, 40,1 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (200 ml) gelöst und dann unter Rühren unter Stickstoff auf -30°C gekühlt. N-Methyl-N-methoxyaminhydrochlorid (0,881 g, 9,04 mmol) wird dann zu der Lösung in einer Portion gegeben. Isopropylmagnesiumchlorid (8,73 ml, 2 M Lösung in THF, 17,46 mmol) wird langsam zu der gekühlten Suspension über 1 h gegeben. Die TLC zeigt den gesamten Verbrauch des Ausgangsmaterials und dann wird eine 30 % Lösung aus Ammoniumchlorid unter Rühren zugegeben. Die Reaktion wird mit Diethylether verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird gesammelt und mit kaltem Wasser (2×) und Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäuremethoxymethylamid (0,705 g, 1,97 mmol) wird in reiner Form nach der Blitsäulenchromatographie erhalten.

Schritt B

[0125] 4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-carbonsäuremethoxymethylamid (7,56 g, 21,09 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) suspendiert und unter Rühren unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Methylmagnesiumbromid (28 ml, 3,0 M in Diethylether, 84,36 mmol) wird langsam zu der Reaktion über 1 h gegeben. Die Reaktion kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird durch TLC verfolgt. Während des gesamten Verbrauchs des Ausgangsmaterials wird die Reaktion vorsichtig mit 1 N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert, mit Diethylether extrahiert, gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das 1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanon (5,4 g, 17,23 mmol) 82% Ausbeute wird ohne weitere Reinigung erhalten.

Schritt C

[0126] (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (8,86 g, 25,84 mmol) wird in wasserfreiem Toluol (75 ml) suspendiert und Kalium-tert-butoxid (2,90 g, 25,84 mmol) wird vorsichtig zugegeben. Die Lösung kann abkühlen und wird bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. 1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanon (5,4 g, 17,23 mmol) wird dann in wasserfreiem Toluol (25 ml) gelöst und mittels einer Spritze zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur für mehrere Stunden rühren und wird durch TLC verfolgt. Während dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gestoppt, mit Diethylether extrahiert, gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das 4-Isopropyl-5-(2-methoxy-1-methylvinyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt D

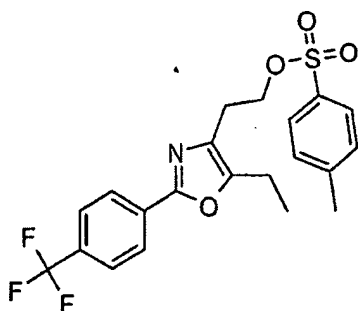
[0127] 4-Isopropyl-5-(2-methoxy-1-methylvinyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (5 ml) wird unter Rühren unter Stickstoff zugegeben. Die Reaktion wird auf 50°C erhitzt und durch TLC verfolgt. Während dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion vorsichtig mit Natriumhydroxid neutralisiert, mit Diethylether extrahiert, gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]propionaldehyd (4,6 g, 14,05 mmol), 82 % zwei Schritte, wird in reiner Form nach der Blitzsäulenchromatographie erhalten.

Schritt E

[0128] 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propionaldehyd (4,05 g, 12,5 mmol) wird in denaturiertem Ethanol (60 ml) bei Raumtemperatur gelöst und dann in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Natriumborhydrid (0,467 g, 12,5 mmol) wird dann vorsichtig in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktion kann sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wird durch TLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion vorsichtig mit Wasser gestoppt und mit Ethylacetat verdünnt. Das Ethanol wird entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]propan-1-ol (4,0 g, 12,14 mmol), 97 %, wird in reiner Form nach der Blitzsäulenchromatographie erhalten.

Präparation 59

Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]ethylester



Schritt A

[0129] Zu einer Lösung aus 4-Trifluormethyl-para-toluolsäure (5,0 g, 26,3 mmol) in wasserfreiem Aceton (100 ml) bei 0°C unter Stickstoff werden 4-Brom-3-oxo-hexansäureethylester (6,4 g, 27 mmol) und Triethylamin (3,5 ml, 27 mmol) gegeben. Das Gemisch kann für 0,5 h bei 0°C rühren und dann wird das Eisbad entfernt und das Gemisch kann bei Raumtemperatur für 18 h rühren. Die Reaktion wird durch TLC und HPLC bis zum vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials verfolgt, dann wird Eiswasser unter Rühren zugegeben und das Gemisch wird extrahiert. Die organische Phase wird gesammelt und mit Kochsalzlösung gewaschen, und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der rohe 4-Trifluormethyl-benzoesäure 3-ethoxycarbonyl-1-ethyl-2-oxopropylester wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B

[0130] 4-Trifluormethyl benzoessäure-3-ethoxycarbonyl-1-ethyl-2-oxo-propylester (25 mmol) wird in Essigsäure (100 ml) gelöst und trockenes Ammoniumacetat (10 g, 100 mmol) wird zugegeben und dann wird die Reaktion unter Stickstoff am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch TLC und HPLC verfolgt, aber der vollständige Verbrauch des Ausgangsmaterials wird nie beobachtet und kann dann abkühlen. Die gekühlte Reaktion wird konzentriert und mit 250 ml Ethylacetat verdünnt. Der Rückstand wird mit 100 ml gesättigtem Natriumbicarbonat gefolgt von Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, dann konzentriert und durch Säulenchromatographie gereinigt. Die das reine Produkt enthaltenden Fraktionen werden unter Bildung von [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]essigsäureethylester (4,0 g, 12,22 mmol) oder 50% Ausbeute konzentriert.

Schritt C

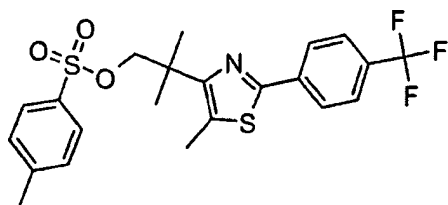
[0131] [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]essigsäureethylester (4,0 g, 12,22 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 ml) wird auf 0°C gekühlt und eine 1 M LiAlH₄ Lösung (12,2 ml, 12,2 mmol) wird langsam zugegeben. Die Reaktion wird durch TLC verfolgt bis das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht ist. Die Reaktion wird dann vorsichtig mit 2,4 ml Wasser, 2,4 ml an 5 N NaOH und 7 ml Wasser gestoppt. Der hellbraune Feststoff wird durch Celite filtriert und unter Bildung des rohen 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]ethanols (2,74 g, 9,60 mmol) oder 79% Ausbeute getrocknet.

Schritt D

[0132] Zu einer Lösung aus 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]ethanol, 2,74 g, 9,60 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (50 ml) werden Dimethylaminopyridin (0,500 g, 4,00 mmol), Tosicanhydrid (8,4 g, 24 mmol) und Pyridin (3,4 ml, 42 mmol) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktion wird durch TLC bis zum vollständigen Verbrauch des Ausgangsalkohols verfolgt und die Reaktion wird mit DCM verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der reine Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]ethylester (3,0 g, 6,82 mmol) wird nach einer Blitzsäulenchromatographie erhalten.

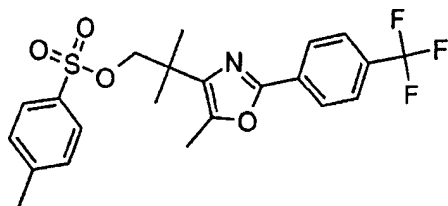
Präparation 60

Toluol-4-sulfonsäure-2-methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propylester



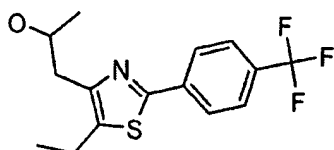
Präparation 61

Toluol-4-sulfonsäure-2-methyl-2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propylester



Präparation 62

1-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-2-ol



Schritt A

[0133] Zu einer Lösung aus 2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]ethanol (1,25 g, 4,16 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (25 ml) bei 0°C unter Stickstoff wird langsam Dess-Martin Periodinan (2,6 g, 6,24

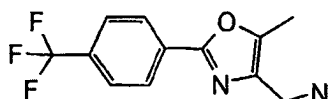
mmol) gegeben. Die Reaktion kann sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wird durch TLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion mit Dichlormethan verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und konzentriert. Der rohe [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]acetaldehyd (0,253 g, 0,840 mmol), 21 % Ausbeute wird weiter mittels Blitsäulenchromatographie gereinigt.

Schritt B

[0134] [5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]acetaldehyd (0,253 g, 0,840 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst und auf 0°C unter Rühren mit Stickstoff gekühlt. Methylmagnesiumbromid, 3,0 M in Ether (0,300 ml, 1,00 mmol) wird zugegeben und das Eisbad wird entfernt. Nach dem langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch TLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gestoppt und mit Ether verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert. Der Rückstand wird weiter durch Blitsäulenchromatographie gereinigt. Das 1-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-2-ol (0,222 g, 0,7049 mmol) wird mit 70 % Ausbeute gebildet.

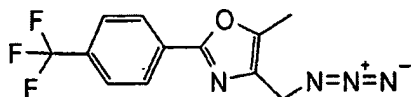
Präparation 63

C-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]methylamin



Schritt A

4-Azidomethyl-5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol



[0135] Zu einer Lösung aus 4-Chlormethyl-5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol (2,4 g, 8,71 mmol) in Methanol (13 ml) wird Natriumazid (1,13 g, 17,4 mmol) in Wasser (10 ml) gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt, der Großteil des Methanols wird eingedampft, der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet, konzentriert und eine Säulenchromatographie auf Silicagel ergibt die Titelverbindung (2,10 g).

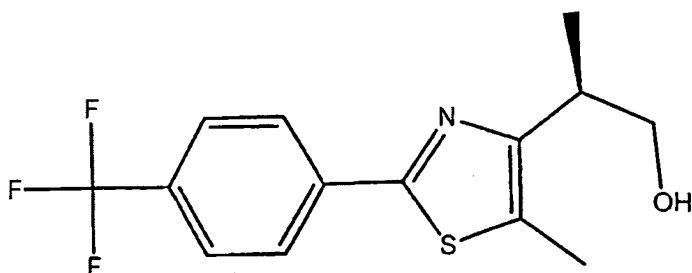
Schritt B

C-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]methylamin

[0136] Ein Gemisch aus 4-Azidomethyl-5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol (1,70 g) und PtO₂ (0,106 g) in Ethylacetat (50 ml) bei Raumtemperatur wird unter 60 psi Wasserstoff für 5 Stunden gehalten, das Reaktionsgemisch wird durch Celite filtriert und das Filtrat wird unter Bildung der Titelverbindung (1,3 g, 84,2 % Ausbeute) konzentriert.

Präparation 64

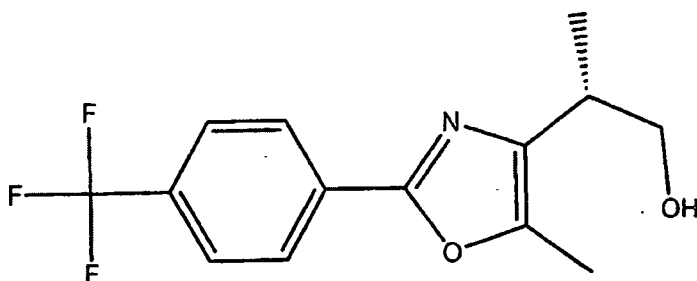
2R-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol



[0137] Der racemische Alkohol 2-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propan-1-ol wird auf einer Chiralpak AD Säule (4,6 × 250 mm) gelöst. Es wird mit Ethanol in Heptan eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung der reinen Enantiomere konzentriert.

Präparation 65

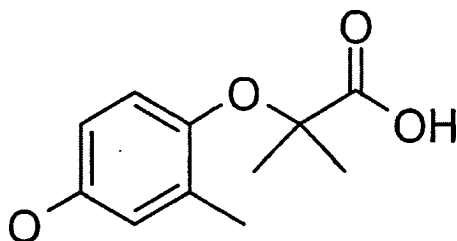
2S-[5-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol



[0138] Diese Verbindung wird in Präparation 64 erhalten.

Präparation 66

2-(4-Hydroxy-2-methylphenoxy)-2-methylpropionsäure



Schritt A

2-(4-Benzyloxy-2-formylphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester

[0139] 5-Benzyloxy-2-hydroxy-benzaldehyd (T. Kappe, T. Witoszynskyj, Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339–346) (2,28 g, 10,0 mmol), Ethylbromisobutyrate (2,2 ml, 15 mmol) und Cäsiumcarbonat (3,26 g, 10,0 mmol) in trockenem DMF (25 ml) werden bei 80°C für 18 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und zwischen Wasser (30 ml) und Ether (75 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (15 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat (30 ml) rückextrahiert und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und zu einem braunen Öl konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Blitzchromatographie mittels Hexan : Ethylacetat (2,5:1) unter Bildung eines blassgelben Feststoffs (3,04 g, 89 %) gereinigt. Smp. 65°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,62 (s, 6H), 4,23 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 4,6, 9,0 Hz), 7,30–7,43 (m, 6H). MS (ES) m/e 343,1 [M + 1].

Schritt B

2-(4-Hydroxy-2-methylphenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

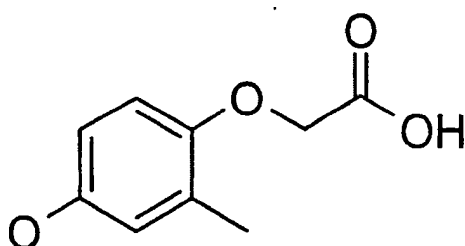
[0140] 2-(4-Benzyloxy-2-formyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (9,00 g, 26,3 mmol) in Ethanol (250 ml) wird mit 5% Pd/C (1,25 g) und Wasserstoff (60 psi, RT, über Nacht) behandelt. Zusätzliches 5% Pd/C (1,25 g) wird zugegeben und die Reaktion wird für 6 h bei 40°C fortgesetzt. Das Gemisch wird filtriert und zu einem hellbraunen Öl (6,25 g) konzentriert. Dieses Öl enthält 9 Molprozent an 2-(4-Hydroxy-2-hydroxymethyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,51 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,24 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 5,68 (brs, 1H), 6,47 (dd, 1H, J = 3,4, 8,8 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (brs, 1H).

[0141] Die folgende Verbindung wird auf ähnliche Weise hergestellt.

Präparation 67

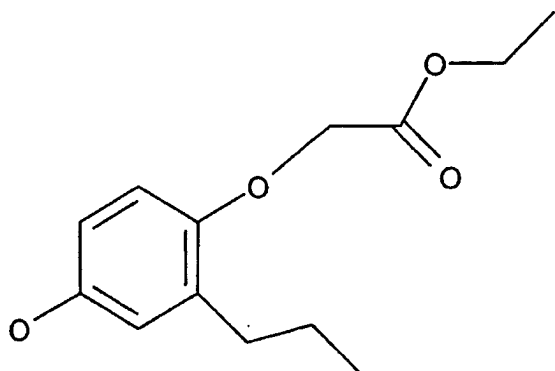
2-(4-Hydroxy-2-methylphenoxy)essigsäure



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,24 (s, 3H), 4,25 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,55 (s, 2H), 6,56 (dd, 1H, J = 2,7, 8,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 2,9 Hz).

Präparation 68

(4-Hydroxy-2-propyl-phenoxy)essigsäureethylester



Schritt A

4-Benzyloxy-2-propylphenol

[0142] 2-Allyl-4-benzyloxyphenol (WO 97 28 137 A1, A. D. Adams et al.) (5,00 g, 20,8 mmol) in Ethylacetat (40 ml) wird mit 5% Pd/C (0,25 g) und Wasserstoff (1 atm) bei Umgebungstemperatur für 18 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf einem Biotage Mitteldruckchromatographiesystem mittels einer 40 l Normalphasenkartusche gereinigt und mit 10 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (2,8 g, 56 %) eluiert. R_f = 0,33 (25 % EtOAc/Hexan),

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,31 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Schritt B

(4-Benzyloxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester

[0143] Eine Lösung aus 4-Benzyloxy-2-propylphenol (0,50 g, 1,94 mmol) in trockenem DMF (7 ml) wird in einem Eisbad gekühlt und mit NaH (0,15 g, 3,8 mmol, 60 % Öldispersion) behandelt. Das Eisbad wird entfernt, Ethylbromacetat (0,43 ml, 3,9 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird in ein Ölbad ($T = 85^{\circ}\text{C}$) gegeben. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch gekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc verdünnt, mit Kochsalzlösung (2 \times) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 10 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,62 g, 97 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,31 (m, 5H), 6,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,64 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (FIA) m/e 329 ($M + 1$).

Schritt C

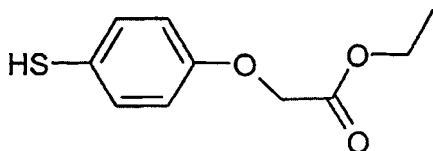
(4-Hydroxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester

[0144] Eine Lösung aus (4-Benzyloxy-2-propylphenoxy)essigsäureethylester (0,60 g, 1,83 mmol) in THF (15 ml) wird mit 5 % Pd/C (75 mg) und Wasserstoff (60 psi) bei Umgebungstemperatur für 24 h behandelt. Das Gemisch wird filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird durch Radialchromatographie mittels 15 % Ethylacetat in Hexan unter Bildung eines hellbraunen Feststoffs (0,25 g, 57 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,66 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,63 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (FIA) m/e 239 ($M + 1$).

Präparation 69

(4-Mercaptophenoxy)essigsäureethylester



Schritt A

(4-Chlorsulfonyl-phenoxy)essigsäureethylester

[0145] Phenoxyessigsäureethylester (9,1 ml) wird zu Chlorsulfonsäure (15 ml) bei 0°C tropfenweise gegeben. Die Reaktion wird bei 0°C für 30 min gerührt, und kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, das feste Produkt wird durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet.

Schritt B

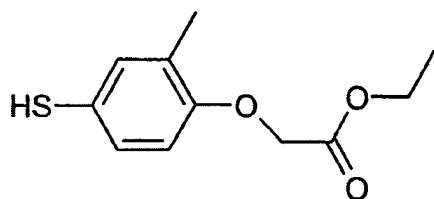
(4-Mercaptophenoxy)essigsäureethylester

[0146] Zu einem Gemisch aus (4-Chlorsulfonylphenoxy)essigsäureethylester (0,98 g, 3,5 mmol) und Zinnpulver (2,1 g) in Ethanol (4,4 ml) wird HCl in Dioxan (1,0 M, 4,4 ml) unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 2 Stunden erhitzt und es wird auf Eis und Methylenchlorid gegossen und filtriert. Die Phasen werden getrennt und mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und konzentriert. Das rohe Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

[0147] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Präparation 70

(4-Mercapto-2-methylphenoxy)essigsäureethylester



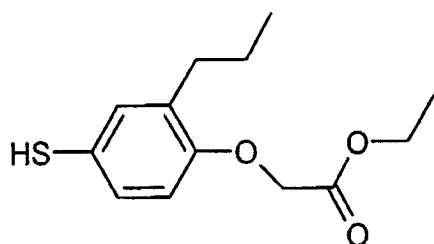
[0148] Diese Verbindung kann auch gemäß dem folgenden Verfahren hergestellt werden:

Zu einer gerührten Suspension aus Zn Pulver (10 µm, 78,16 g, 1,2 mol) und Dichlordimethylsilan (154,30 g, 145,02 ml, 1,2 mol) in 500 ml Dichlorethan wird eine Lösung aus (4-Chlorsulfonyl-2-methylphenoxy)essigsäureethylester (100 g, 0,34 mol) und 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on (116,98 g, 112,05 ml, 1,02 mol) in 1 l DCE gegeben. Die Zugabe erfolgt mit einer derartigen Geschwindigkeit, dass die innere Temperatur bei -52°C gehalten wird, wobei erforderlichenfalls eine Kühlung mit kaltem Wasser erfolgt. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Gemisch für 1 Stunde bei 75°C erhitzt. Es wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und iv konzentriert. MTBE wird zugegeben, zweimal mit gesättigter LiCl Lösung gewaschen, und wieder iv konzentriert. Der Rückstand wird in CH₃CN aufgenommen, mit Hexan (4×) gewaschen und iv unter Bildung eines biphasischen Gemisches konzentriert. Es wird in einem Trenntrichter stehen gelassen und die Phasen werden getrennt, wobei die Bodenphase als Produkt erhalten wird. Eine Filtration durch ein Kissen aus Silicagel (1 kg, 25 % EtOAc/Hexan) und nachfolgende Konzentration ergibt 61 g (79 %) als klares, farbloses Öl.

NMR (DMSO-d₆) δ 7,1 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,2 (t, 3H).

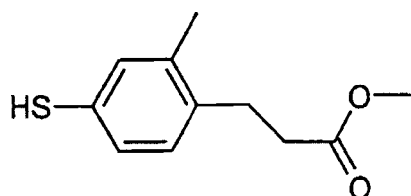
Präparation 71

(4-Mercapto-2-propylphenoxy)essigsäureethylester



Präparation 72

3-(4-Mercapto-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



Schritt A

3-(4-Dimethylthiocarbamoyloxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0149] 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (5,0 g, 25,75 mmol) wird in trockenem Dioxan (100 ml) gelöst und mit 4-Dimethylaminopyridin (0,500 g, 2,6 mmol), Triethylamin (7,0 ml, 51,5 mmol) und Dimethylaminothiocarbamoylchlorid (4,5 g, 32,17 mmol) behandelt. Die Reaktion wird am Rückfluss unter Stickstoff erhitzt. Die Reaktion wird durch TLC verfolgt, bis das gesamte Phenol verbraucht ist, 20 h. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Wasser (75 ml) wird zugegeben

und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (75 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand wird unter Vakuum getrocknet.

Schritt B

3-(4-Dimethylcarbamoylsulfanyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0150] 3-(4-Dimethylthiocarbamoyloxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester, das aus dem vorherigen Schritt roh übernommen wird, wird mit 75 ml Tetradecan verdünnt und am Rückfluss unter Stickstoff erhitzt. Die Reaktion wird durch TLC verfolgt, bis die Umwandlung vollständig ist, 20 h. Die Reaktion kann sich auf Raumtemperatur abkühlen, dann wird das Tetradecan aus dem entstehenden Öl dekantiert. Der Rückstand wird mehrere Male mit Hexan gewaschen. Dieses Öl wird dann mittels Blitzsäulenchromatographie unter Bildung von 5,01 g oder 69 % (2 Schritte) des Produkts gereinigt.

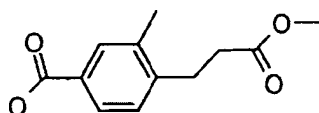
Schritt C

3-(4-Mercapto-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0151] 3-(4-Dimethylcarbamoylsulfanyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (5,01 g, 17,8 mmol) wird mit Methanol (30 ml) verdünnt und hierzu wird Natriummethoxid (1,7 ml an 4 M in Methanol, 7,23 mmol) gegeben. Die Reaktion wird unter Stickstoff am Rückfluss erhitzt und durch TLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung, 20 h kann sich die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktion wird mit 1 N HCl (7,23 ml) neutralisiert und mit Ethylacetat (150 ml) verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (75 ml) und dann Kochsalzlösung (75 ml) gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann unter Bildung von 4,43 g des rohen Produkts konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Präparation 73

4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-benzoesäure



Schritt A

4-Brom-3-methylbenzoesäurebenzylester

[0152] Zu einer Lösung aus 4-Brom-3-methylbenzoesäurebenzyl (25,3 g, 0,118 mol) in DMF (200 ml) wird Cs_2CO_3 (76,6 g, 0,235 mol), gefolgt von Benzylbromid (15,4 ml) gegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 2 h wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eine Konzentration ergibt das Titelprodukt.

Schritt B

4-(2-Methoxycarbonylvinyl)-3-methylbenzoesäurebenzylester

[0153] Zu einer Lösung aus 4-Brom-3-methylbenzoesäurebenzylester (36 g, 118 mmol) in Propionitril (1000 ml) werden Methylacrylat (43,3 ml) und Diisopropylethylamin (42 ml) gegeben, die Lösung wird entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. Zu diesem Gemisch werden Tri-*o*-tolylphosphan (14,5 g) und Palladiumacetat (5,34 g) unter Stickstoff gegeben, dann auf 110°C über Nacht erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und durch Celite filtriert. Das Lösemittel wird eingedampft, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration und Säulenchromatographie auf Silicagel unter Flution mit Hexan und Ethylacetat ergibt die Titelverbindung (31 g, 84,7 %).

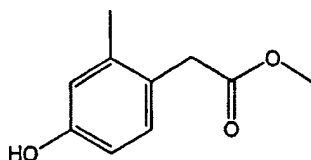
Schritt C

4-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-3-methylbenzoesäure

[0154] Ein Gemisch aus 4-(2-Methoxycarbonylvinyl)-3-methylbenzoesäurebenzylester (11,6 g, 37,4 mmol) und Pd/C (5 %, 1,5 g) in THF (300 ml) und Methanol (100 ml) wird unter 60 psi Wasserstoff über Nacht gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird unter Bildung der Titelverbindung (8,3 g, 100 %) konzentriert.

Präparation 74

(4-Hydroxy-2-methylphenyl)essigsäuremethylester



Schritt A

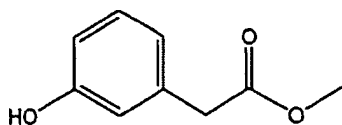
[0155] 4-Methoxy-2-methylbenzoesäure (2,5 g, 15,04 mmol) wird in Thionylchlorid (50 ml) am Rückfluss für 2 h gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und mit Toluol (10 ml) verdünnt und konzentriert. Der entstehende Feststoff wird unter Vakuum für 18 h getrocknet. Das entstehende Säurechlorid wird in 20 ml Ether bei 0°C gerührt. Eine Lösung aus Diazomethan (39,6 mmol) in Ether (150 ml) wird zu der Säurechloridlösung gegeben und für 18 h gerührt. Die entstehende Diazoketonlösung wird konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol (100 ml) gerührt und eine Lösung aus Silberbenzoat in Triethylamin (1,0 g in 10 ml) wird zugegeben und die Reaktion wird auf 60°C erhitzt und für 1 h gerührt. Das Gemisch wird konzentriert, mit 1,0 N wässriger Chlorwasserstoffsäure (20 ml) verdünnt, und zu drei Portionen Ethylacetat (50 ml jeweils) extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit wässrigem gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, Wasser und Kochsalzlösung (50 ml jeweils) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie unter Flution mit 9:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 1,5 g (51 %) des homologierten Esters als weißer Feststoff gereinigt.

Schritt B

[0156] (4-Methoxy-2-methylphenyl)essigsäuremethylester (1,5 g, 7,72 mmol) wird in Dichlormethan (50 ml) bei 0°C gerührt. Aluminiumchlorid (4,13 g, 31 mmol) wird zugegeben, gefolgt von Ethanthiol (2,9 ml, 38,6 mmol). Das entstehende Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Wasser (50 ml) wird zugegeben und das Produkt wird in Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert, die Extrakte werden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl, 1,4 g, 100 %, konzentriert. MS $M^+ + 1$ 181. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 75

(3-Hydroxyphenyl)essigsäuremethylester



Schritt A

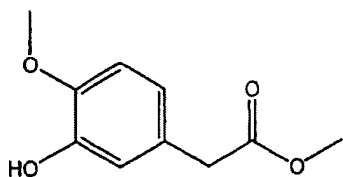
(3-Hydroxyphenyl)essigsäuremethylester

[0157] (3-Hydroxyphenyl)essigsäure (5,0 g, 32,86 mmol) wird in Methanol (100 ml) gerührt und konzentrierte Schwefelsäure (98 %) (3,0 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 18 h erhitzt. Die Reaktion wird abgekühlt und konzentriert. Der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als oranges Öl, 5,46 g, 100 %, konzentriert. MS $M^+ + 1$ 167. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

[0158] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Präparation 76

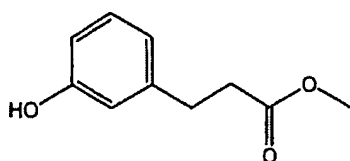
(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)essigsäuremethylester



[0159] Ein oranges Öl. MS $M^+ + 1$ 197. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 77

3-(3-Hydroxyphenyl)propionsäuremethylester



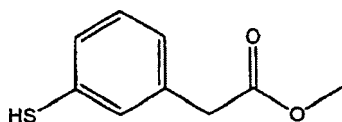
Schritt A

3-(3-Hydroxyphenyl)propionsäuremethylester

[0160] Ein oranges Öl. MS $M^+ + 1$ 181. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 78

(3-Mercaptophenyl)essigsäuremethylester



Schritt A

(3-Dimethylthiocarbamoyloxyphenyl)essigsäuremethylester

[0161] Ein Gemisch aus (3-Hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (5,5 g, 33,1 mmol), N,N-Dimethylthiocarbamoylchlorid (5,11 g, 41,38 mmol), Triethylamin (9,2 ml, 66,2 mmol), N,N-Dimethylaminopyridin (0,4 g, 3,31 mmol) und Dioxan (50 ml) wird am Rückfluss für 18 h gerührt. Das Gemisch wird konzentriert, zwischen 1 M wässriger Chlorwasserstoffsäure (200 ml) und Ethylacetat (3×75 ml) aufgeteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, konzentriert und mittels Silicachromatographie unter Flution des Produkts mit Dichlormethan unter Bildung der Titelverbindung als braunes Öl, 6,8 g, 81 %, gereinigt. MS $M^+ + 1$ 254. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Schritt B

(3-Dimethylcarbamoylsulfanylphenyl)essigsäuremethylester

[0162] (3-Dimethylthiocarbamoyloxyphenyl)essigsäuremethylester (6,8 g, 26,84 mmol) wird in Tetradekan (30 ml) bei 255°C für 8 h gerührt. Das Gemisch wird gekühlt, der Rückstand wird durch Silicachromatographie unter Flution des Produkts mit Hexan bis 1:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung als oranges Öl, 4,9 g, 58 %, gereinigt. MS $M^+ + 1$ 254. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

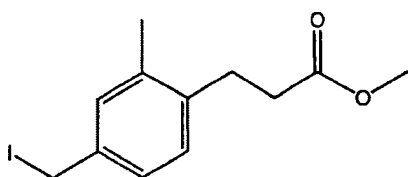
Schritt C

(3-Mercaptophenyl)essigsäuremethylester

[0163] Ein Gemisch aus (3-Dimethylcarbamoylsulfanylphenyl)essigsäuremethylester (2,0 g, 7,9 mmol), Kaliumhydroxid (1,4 g, 24 mmol), Methanol (50 ml) und Wasser (5 ml) wird am Rückfluss für 3 h gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und das Produkt wird zwischen 1 M wässriger Chlorwasserstoffsäure (50 ml) und Ethylacetat (3 × 75 ml) aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol (50 ml) aufgenommen, 2 ml konzentrierte Schwefelsäure werden zugegeben und das Gemisch wird für 3 h am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird durch Silicachromatographie unter Flution mit 7:3 Hexan: Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung als blaßgelbes Öl, 1,0 g, 69 %, gereinigt. MS $M^+ + 1$ 183. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 79

3-(4-Iodmethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



Schritt A

3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)acrylsäuremethylester

[0164] Ein Gemisch aus Methyl-4-brom-3-methylbenzoat (5,7 g, 24,88 mmol), Lithiumaluminiumhydrid (29 ml, 29 mmol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) und Tetrahydrofuran (100 ml) wird in Eis/Wasser für 1 h gerührt. Die Reaktion wird mit wässriger Chlorwasserstoffsäure (50 ml, 1 M) gestoppt. Das Produkt wird in Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird in Propionitril (100 ml) aufgenommen. Methylacrylat (10 ml, 121,5 mmol), Palladiumacetat (1,12 g, 5 mmol), Tri-*o*-tolylphosphin (3,0 g, 10 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (8,7 ml, 50 mmol) werden nacheinander zugegeben und das entstehende Reaktionsgemisch wird für 3 h auf 110°C erhitzt. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird mit wässriger Chlorwasserstoffsäure (100 ml, 1 M) verdünnt. Das Produkt wird mit Dichlormethan (2 × 100 ml) und Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, konzentriert und mittels Silicachromatographie unter Flution mit 7:3 Hexan: Ethylacetat bis 1:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung des reinen Produkts als gelbes Öl, 4,7 g, 91 %, gereinigt. MS $M^+ + 1$ 207. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Schritt B

3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0165] Ein Gemisch aus 3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)acrylsäuremethylester (4,7 g, 22,8 mmol), Raney Nickel (0,668 g) und Tetrahydrofuran (618 ml) wird unter 60 psig Wasserstoff für 24 h gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Gemisch wird unter Bildung des Produkts als blaßgelbes Öl, 4,3 g, 91 %, konzentriert. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Schritt C

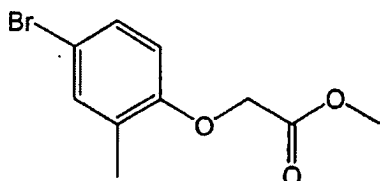
3-(4-Iodmethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0166] Ein Gemisch aus 3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,62 g, 2,98 mmol), Triphenylphosphin (0,86 g, 3,27 mmol) und Dichlormethan (10 ml) wird bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Iod (0,83 g, 3,27 mmol) in Benzol (5 ml) wird zugegeben und das schwarze Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Das braune Gemisch wird mit 10 % wässrigem Natriumhydrogensulfit (5 ml) verdünnt und das entstehende klare Gemisch wird mit Ethylacetat (3 × 50 ml) gewaschen. Die vereinigten Extrakte

werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird mittels Silicachromatographie unter Flution mit 9:1 Hexan : Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung als kristalliner elfenbeinfarbener Feststoff, 0,68 g, 72 %, gereinigt. MS $M^+ + 1$ 319. Die Struktur wird durch NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 80

(4-Brom-2-methylphenoxy)essigsäuremethylester



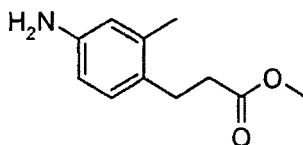
Schritt A

(4-Brom-2-methylphenoxy)essigsäuremethylester

[0167] Ein Gemisch aus 4-Brom-2-methylphenol (1,0 g, 5,35 mmol), Natriumhydrid (0,26 g, 6,42 mmol, 60 % Mineralöl), N,N-Dimethylformamid (10 ml) und Methyl-2-bromacetat (0,56 ml, 5,88 mmol) wird bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und das Produkt wird in Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, konzentriert und mittels Silicachromatographie unter Flution mit 8:2 Hexan: Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl, 1,03 g, 74 %, gereinigt. MS M^+ 259. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Präparation 81

3-(4-Amino-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



Schritt A

3-(2-Methyl-4-nitrophenyl)acrylsäuremethylester

[0168] Zu einer Lösung aus 2-Brom-5-nitrotoluol (3,11 g, 14,39 mmol) in Propionitril (105 ml) wird DIPEA (5,1 ml, 29,28 mmol) gegeben. Das Gemisch wird dreimal entgast. Methylacrylat (5,2 ml, 57,74 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird entgast. Tri-*o*-tolylphosphin (1,77 g, 5,82 mmol) und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,64 g, 2,85 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird schließlich zweimal entgast gefolgt von einem Erhitzen bei 110°C für 4 h. Nach dem Kühlen wird das Gemisch durch Celite gegeben und das Filtrat wird konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Et_2O und 1 N HCl aufgeteilt. Die organischen Bestandteile werden mit gesättigtem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das rohe Material wird durch Blitzchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (2,90 g, 91 %) gereinigt.

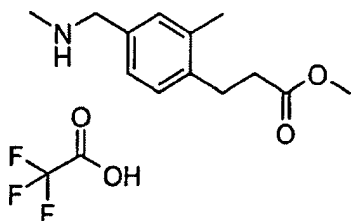
Schritt B

3-(4-Amino-2-methylphenyl)-propionsäuremethylester

[0169] Ein Gemisch aus 3-(2-Methyl-4-nitrophenyl)acrylsäuremethylester (1,47 g, 6,64 mmol) und 5 % Pd/C (0,29 g) in MeOH (100 ml) wird für 12 h einer Wasserstoffatmosphäre (60 psi) ausgesetzt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und durch Blitzchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (0,99 g, 77 %) gereinigt.

Präparation 82

3-(2-Methyl-4-methylaminomethylphenyl)propionsäuremethylester TFA Salz



Schritt A

3-(4-Formyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0170] Ein Gemisch aus 3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,49 g, 2,35 mmol) und MnO_2 (0,80 g, 9,20 mmol) in Chloroform (5 ml) wird bei RT für 4 Tage gerührt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert. Die Celite wird mit reichlichen Mengen an EtOAc gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und durch Blitzchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (0,29 g, 60 %) gereinigt.

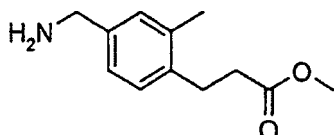
Schritt B

3-(2-Methyl-4-methylaminomethylphenyl)propionsäuremethylestertrifluoressigsäure

[0171] Zu einem Gemisch aus 3-(4-Formyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,27 g, 1,31 mmol) und Methylamin (2 M in THF, 0,60 ml, 1,20 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 ml) wird 4 Å Molekularsiebe gefolgt von Essigsäure (0,090 ml, 1,57 mmol) gegeben. Das Gemisch wird bei RT für 1,5 h gerührt. Natriumtriacetoxyborhydrid (0,39 g, 1,85 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigtem NaHCO_3 gestoppt. Die organischen Bestandteile werden mit gesättigtem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Während der Konzentration wird das Gemisch durch Umkehrphasenchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (0,12 g, 45 %) gereinigt.

Präparation 83

3-(4-Aminomethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



Schritt A

3-(4-Chlormethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0172] Zu einer Lösung bei 0°C aus 3-(4-Hydroxymethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (1,02 g, 4,90 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (15 ml) wird Triethylamin (0,75 ml, 5,38 mmol) gefolgt von Thionylchlorid (0,40 ml, 5,48 mmol) gegeben. Das Gemisch kann sich über Nacht auf RT erwärmen. Wasser wird zugegeben und das Gemisch wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Bestandteile werden mit MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Das rohe Material wird durch Blitzchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (1,01 g, 91 %) gereinigt.

Schritt B

3-(4-Azidomethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0173] Zu einer Lösung aus 3-(4-Chlormethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,52 g, 2,31 mmol) in DMF (7 ml) wird Natriumazid (0,25 g, 3,84 mmol) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Wasser wird zugegeben und das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert. Die organischen Bestandteile werden mit Na_2SO_4

getrocknet und unter Bildung der Titelverbindung (0,49 g, 91 %) konzentriert. Das Material wird ohne weitere Reinigung verwendet.

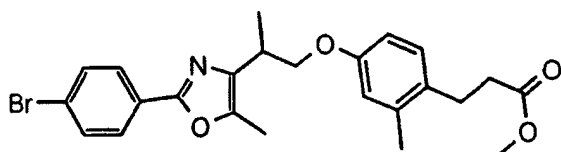
Schritt C

3-(4-Aminomethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester

[0174] Ein Gemisch aus 3-(4-Azidomethyl-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,20 g, 0,86 mmol) und 5 % Pd/C (32 mg) in EtOH (50 ml) wird einer Wasserstoffatmosphäre (60 psi) bei RT über Nacht ausgesetzt. Während der Filtration des Gemisches durch Celite wird das Filtrat unter Bildung der Titelverbindung (0,14 g, 78 %) konzentriert. Das Material wird ohne weitere Reinigung verwendet.

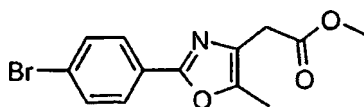
Präparation 84

3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



Schritt A

[2-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]essigsäuremethylester



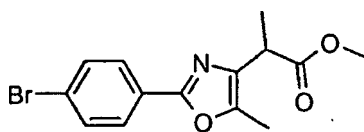
[0175] Asparaginsäuremethylesterhydrochloridsalz (15,2 g, 82 mmol) wird in Wasser (200 ml) gelöst und in einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Natriumcarbonat (25,3 g, 239 mmol) wird langsam in mehreren Portionen zugegeben und das Gemisch kann bei 0°C für 30 Minuten rühren. 4-Brombenzoylchlorid (16,8 g, 77,4 mmol) wird in Aceton (20 ml) bei Raumtemperatur gekühlt und zu einem Zugabetrichter gegeben. Der Zugabetrichter wird an das Asparaginsäuregemisch angebracht und langsam über einen Zeitraum von zwei Stunden zugegeben. Die Reaktion kann bei 0°C für zwei Stunden fortfahren und dann wird das Eisbad entfernt. Nach dem Erreichen der Raumtemperatur ist die Reaktion vollständig. Die Reaktion wird mit Dichlormethan verdünnt und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung verwendet und die Ausbeute ist quantitativ.

[0176] 2-(4-Brombenzoylamino)bernsteinsäure-4-methylester (25,5 g, 77,4 mmol) wird in Ethylacetat (200 ml) bei Raumtemperatur gelöst und Pyridin (37,2 ml, 387 mmol), Essigsäureanhydrid (39,1 ml, 348,3 mmol) und 4-N,N-Dimethylaminopyridin (2,0 g, 7,74 mmol) werden zugegeben. Die Reaktion wird unter Stickstoff auf 90°C erhitzt. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt und kann nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktion wird mit zusätzlichem Ethylacetat verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird wenige Male mit 1 N HCl und dann gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schließlich Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der 3-(4-Brombenzoylamino)-4-oxo-pentansäuremethylester wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung erhalten.

[0177] 3-(4-Brombenzoylamino)-4-oxo-pentansäuremethylester wird in Essigsäureanhydrid (75 ml) gelöst und konzentrierte Schwefelsäure wird in 500 µl Portionen fünfmal über einen Zeitraum von vier Stunden zugegeben. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Die Reaktion wird dann auf 40°C erhitzt, bis das Ausgangsmaterial verbraucht ist. Die Reaktion wird dann zur Trockne konzentriert und durch Säulenchromatographie gereinigt. Dieses Verfahren ergibt (11,6 g, 37,4 mmol), 48,3 % des gewünschten Oxazols.

Schritt B

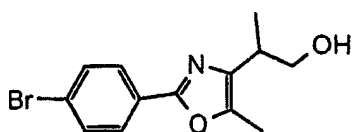
2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]propionsäuremethylester



[0178] 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]essigsäuremethylester (11,6 g, 37,4 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (150 ml) gelöst und kann unter Stickstoff rühren. Lithiumdiisopropylamidlösung in Tetrahydrofuran (28 ml einer 2 M Lösung, 56,1 mmol) wird langsam zu der Lösung bei Raumtemperatur gegeben. Diese wird dann für 6 Stunden auf 50°C erhitzt. Die Lösung kann auf Raumtemperatur abkühlen und Methyljodid (7,0 ml, 112 mmol) wird in einer Portion zugegeben. Das Gemisch kann unter Stickstoff bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Lösung wird mit einer gesättigten Lösung aus Ammoniumchlorid gestoppt, mit Ethylacetat verdünnt und dann wird genug Wasser zum Lösen der Feststoffe zugegeben. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (5,57 g, 17,19 mmol) wird mit 46% Ausbeute nach einer Säulenchromatographie isoliert. Der razemische 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]propionsäuremethylester wird auf einer Chiralcel OJ Säule (4,6 × 250 mm) getrennt. Es wird mit 40 % Isopropanol in Heptan mit 0,2 % Dimethylethylamin bei 1 ml pro Minute unter Detektion bei 260 nm eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung der reinen Enantiomere (Isomer 1, 99,8 % ee, Isomer 2 99,4 ee) konzentriert.

Schritt C

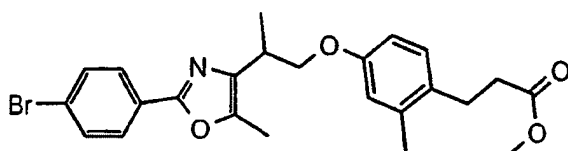
2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]propan-1-ol



[0179] 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]propionsäuremethylester (1,59 g, 5,13 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gelöst. Die Atmosphäre wird durch Stickstoff ersetzt und die Lösung wird in einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Lithiumaluminiumhydridlösung (5,2 ml, einer 1 M Lösung in THF, 5,2 mmol) wird langsam zu der Lösung gegeben und die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung wird die Reaktion mit einer gesättigten Lösung aus Rochelles Salz gestoppt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit Diethylether und Wasser zum Lösen aller Feststoffe verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-propan-1-ol (1,25 g, 4,22 mmol) wird ohne weitere Reinigung verwendet. 82% Ausbeute.

Schritt D

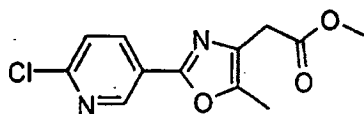
3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



[0180] Eine Lösung aus 2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]-propan-1-ol (1,25 g, 4,22 mmol) in wasserfreiem Toluol (20 ml) wird entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt und in einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Tri-n-butylphosphin (1,50 ml, 6,0 mmol) wird zu dem Reaktionsgemisch unter Stickstoff bei 0°C gegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (1,5 g, 6,0 mmol) und 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (989 mg, 5,07 mmol). Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt und das Gemisch wird auf eine Silicagelsäule aufgetragen. Eine Chromatographie ergibt die Titelverbindung (592 mg, 1,25 mmol) mit 31 % Ausbeute.

Präparation 85

[2-(6-Chlorpyridin-3-yl)-5-methyloxazol-4-yl]essigsäuremethylester



Schritt A

[0181] Asparaginsäuremethylesterhydrochloridsalz (57 g, 310 mmol) wird in Dichlormethan (500 ml) gelöst und auf 0°C in einem Eiswasserbad gekühlt. Triethylamin (75 ml, 444 mmol) wird langsam in mehreren Portionen zugegeben und das Gemisch kann bei 0°C rühren. In der Zwischenzeit wird 6-Chlornicotinsäure (35 g, 222 mmol) in Dichlormethan (500 ml) mit einem Tropfen Dimethylformamid gelöst und in einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Nach einer Stunde bei 0°C wird das Eisbad entfernt und die Lösung kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösemittel wird eingedampft, die Lösung wird auf etwa 100 ml konzentriert und dann in einen Zugabetrichter überführt. Diese Lösung wird dann langsam zu der Aminosäurelösung über zwei Stunden bei 0°C gegeben. Nach zwei Stunden wird das Eisbad entfernt. Nach dem Erreichen der Raumtemperatur ist die Reaktion vollständig. Die Reaktion wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der weiße Feststoff wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt B

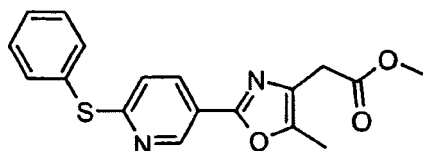
[0182] 2-[(6-Chlorpyridin-3-carbonyl)amino]bernsteinsäure-4-methylester (222 mmol) wird in Ethylacetat (300 ml) bei Raumtemperatur gelöst und Pyridin (90 ml, 1,11 mol), Essigsäureanhydrid (94 ml, 1,0 mol) und Dimethylaminopyridin (3,5 g, 22,2 mmol) werden zugegeben. Die Reaktion wird unter Stickstoff auf 90°C erhitzt. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt und nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials kann sie auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktion wird mit zusätzlichem Ethylacetat verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird wenige Male mit 1 N HCl und dann gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schließlich Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der 3-[(6-Chlorpyridin-3-carbonyl)amino]-4-oxo-pentansäuremethylester wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

Schritt C

[0183] 3-[(6-Chlorpyridin-3-carbonyl)amino]-4-oxo-pentansäuremethylester wird in Essigsäureanhydrid (75 ml) gelöst und konzentrierte Schwefelsäure wird in 500 µl Portionen fünfmal über einen Zeitraum von vier Stunden zugegeben. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Die Reaktion wird dann auf 40°C erhitzt, während das Ausgangsmaterial verbraucht wird. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur über Nacht fortfahren. Die Reaktion wird dann zur Trockne konzentriert und durch Säulenchromatographie gereinigt. Dieses Verfahren ergibt (12,8 g, 48 mmol) 22 % des gewünschten Oxazols über vier Schritte.

Präparation 86

[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanylpyridin-3-yl)oxazol-4-yl]essigsäuremethylester



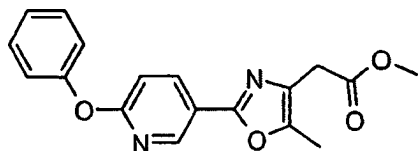
[0184] [2-(6-Chlorpyridin-3-yl)-5-methyloxazol-4-yl]essigsäuremethylester (4,8 g, 17,98 mmol) wird in wasserfreiem Dimethylformamid (100 ml) gelöst und kann unter Stickstoff rühren. Benzolthiol (2,78 ml, 27 mmol) wird mittels einer Spritze zugegeben, gefolgt von wasserfreiem Cäsiumcarbonat (12,6 g, 36 mmol). Das Gemisch kann unter Stickstoff bei 50°C rühren und wird durch HPLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Lösung mit 1 N Natriumhydroxidlösung gestoppt, mit Ethylacetat verdünnt und dann wird genug Wasser zugegeben, um die Feststoffe zu lösen. Die zwei Phasen werden getrennt und die

organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine [5-Methyl-2-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)oxazol-4-yl]essigsäuremethylester (4,51 g, 13,2 mmol) wird mit 74 % Ausbeute nach einer Säulenchromatographie isoliert.

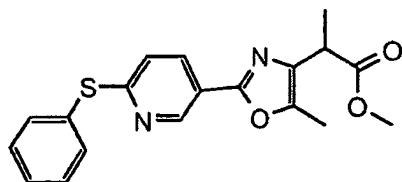
[0185] Die folgende Verbindung wird auf ähnliche Weise hergestellt.

Präparation 87

[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)oxazol-4-yl]essigsäuremethylester



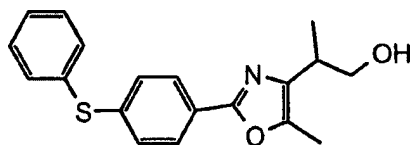
Präparation 88



2-[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanylpyridin-3-yl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester

[0186] [5-Methyl-2-(6-phenylsulfanylpyridin-3-yl)oxazol-4-yl]essigsäuremethylester (4,51 g, 13,25 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst und kann unter Stickstoff rühren. Lithiumdiisopropylamidlösung in Tetrahydrofuran (6,63 ml einer 2 M Lösung, 13,25 mmol) wird langsam zu der Lösung bei Raumtemperatur gegeben. Diese kann unter Stickstoff für 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Hexamethylphosphoramid (9,2 ml, 53 mmol) wird zu der Reaktion gegeben, gefolgt von Methyljodid (1,74 ml, 26,5 mmol) das in einer Portion zugegeben wird. Das Gemisch kann unter Stickstoff bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Die Lösung wird mit einer gesättigten Lösung aus Ammoniumchlorid gestoppt, mit Ethylacetat verdünnt und genug Wasser wird dann zum Lösen der Feststoffe zugegeben. Die zwei Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine 2-[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (1,6 g, 4,51 mmol) wird mit 34 % Ausbeute nach der Säulenchromatographie isoliert. Der racemische 2-[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanyl-pyridin-3-yl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester wird auf einer Chiralpak AD Säule (4,6 × 150 mm) getrennt. Es wird mit 15 % 3 A Alkohol in Heptan mit 0,2 % Dimethylethylamin bei 0,6 ml pro Minute unter Detektion bei 260 nm eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung der reinen Enantiomerester (Isomer 1, 98,9 % ee, Isomer 2, 96,4 % ee) konzentriert.

Präparation 89



2-[5-Methyl-2-(4-phenylsulfanylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol

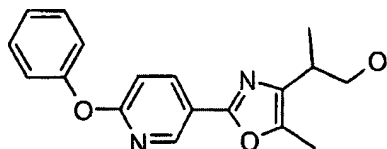
[0187] 2-[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanylpyridin-3-yl)oxazol-4-yl]propionsäuremethylester (507 mg, 1,43 mmol) wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) bei Raumtemperatur gelöst. Die Atmosphäre wird mit Stickstoff ersetzt und die Lösung wird in einem Eiswasserbad auf 0°C gekühlt. Lithiumaluminiumhydridlösung (1,43 ml, einer 1 M Lösung, 1,43 mmol) wird langsam zu der Lösung gegeben und die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird die Reaktion mit einer gesättigten Lösung aus Rochelles Salz gestoppt. Das Eisbad wird entfernt und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird mit Ethylacetat und Wasser zum Lösen jeglicher Feststoffe verdünnt. Die zwei Phasen werden getrennt und die

organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Das 2-[5-Methyl-2-(4-phenylsulfanylphenyl)oxazol-4-yl]propan-1-ol (457 mg, 1,40 mmol) wird ohne weitere Reinigung verwendet (98 % Ausbeute).

[0188] Die folgende Verbindung wird auf ähnliche Weise hergestellt:

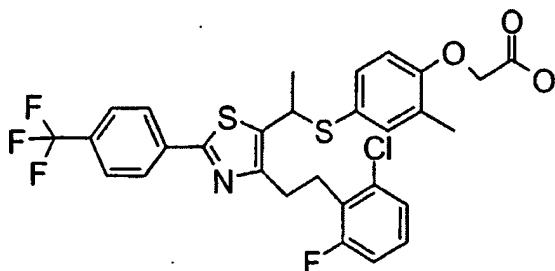
Präparation 90

[5-Methyl-2-(6-phenylsulfanylpyridin-3-yl)oxazol-4-yl]essigsäuremethylester



Beispiel 1

(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



Schritt A

(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäureethylester

[0189] Eine Lösung aus (4-Mercapto-2-methylphenoxy)essigsäure (158 mg, 0,7 mmol) und 1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethanol (200 mg, 0,465 mmol) in Toluol (3,0 ml) wird entgast und mit Stickstoff dreimal gefüllt. Tributylphosphin (0,174 ml, 0,7 mmol) wird zu dem Reaktionsgemisch unter Stickstoff bei 0°C gegeben gefolgt von der Zugabe von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (177 mg, 0,7 mmol). Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt und das Gemisch wird auf eine Silicagelsäule gegeben. Eine Chromatographie ergibt die Titelverbindung (160 mg).

Schritt B

(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

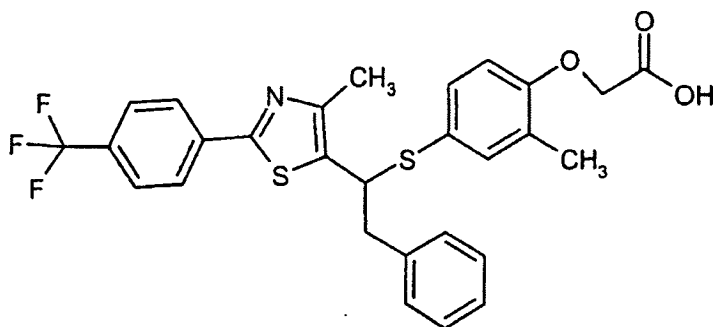
[0190]

(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäureethylester (30 mg) wird in THF (0,5 ml) aufgenommen und mit LiOH (1,0 N, 0,5 ml) für 2 Stunden behandelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 N HCl angesäuert, mit Ethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration ergibt die Titelverbindung. MS (ES): 610,1 ($M^+ + 1$, ^{35}Cl), 612,1 ($M^+ + 1$, ^{37}Cl), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

[0191] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 2

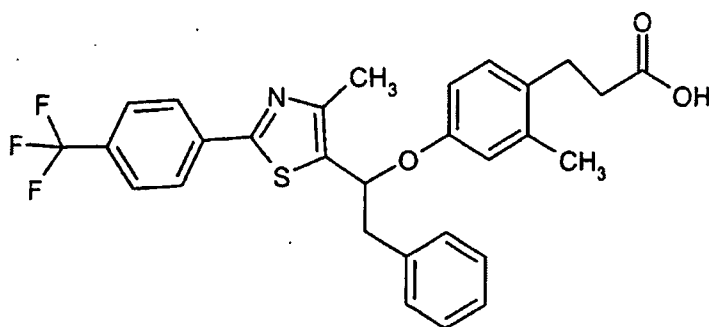
(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]-2-phenylethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure



MS (ES): 544,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 3

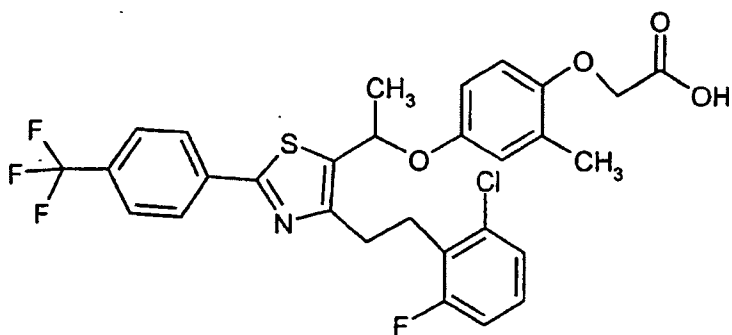
3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]-2-phenylethoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 526,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 4

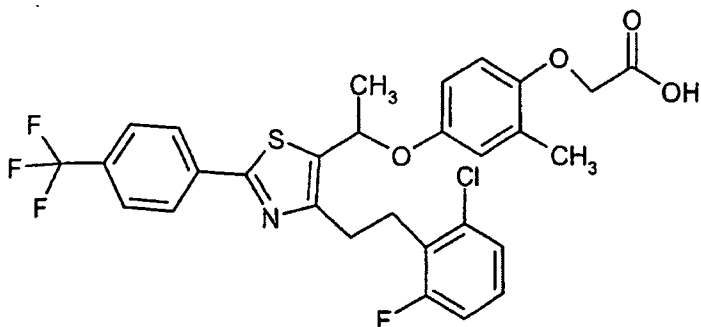
(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorophenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES) : 594,2 ($M^+ + 1$, ^{35}Cl), 596,2 ($M^+ + 1$, ^{37}Cl), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 5

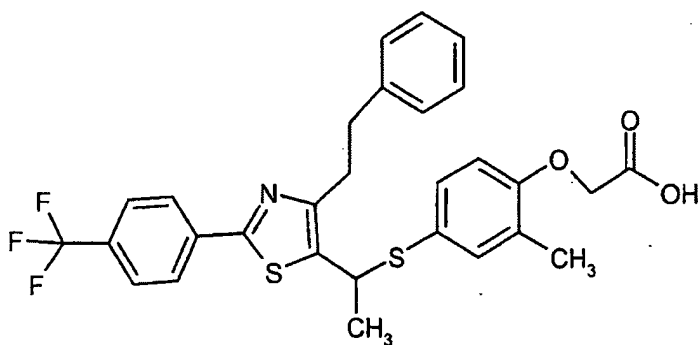
3-(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 592,2 ($M^+ + 1$, ^{35}Cl), 594,2 ($M^+ + 1$, ^{37}Cl), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 6

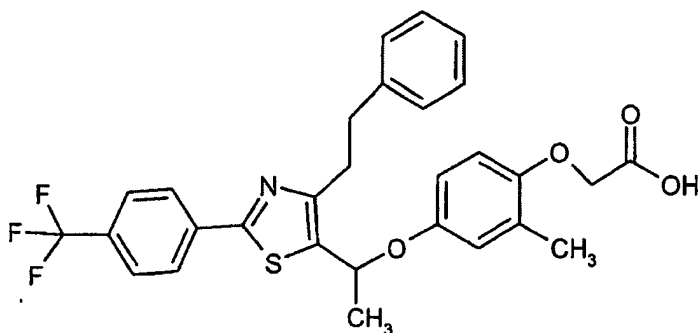
(2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure



MS (ES) : 558,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 7

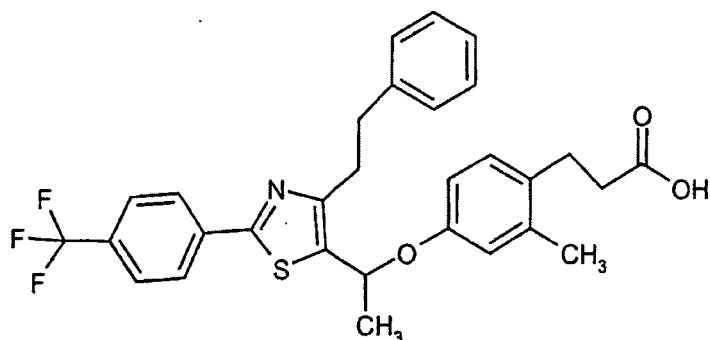
(2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenoxy)essigsäure



MS (ES): 542,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

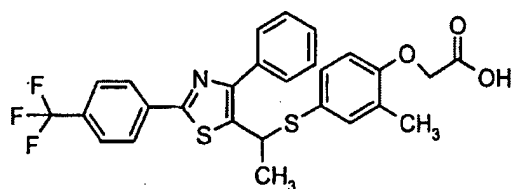
Beispiel 8

3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES): 540,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

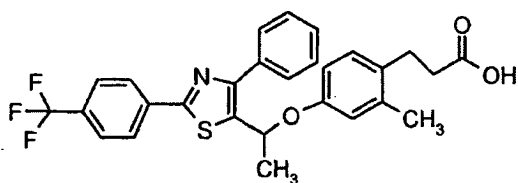
Beispiel 9

(2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure

MS (ES): 530,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

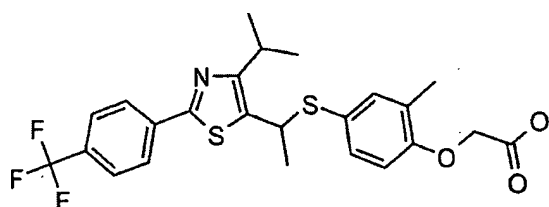
Beispiel 10

3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES): 512,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

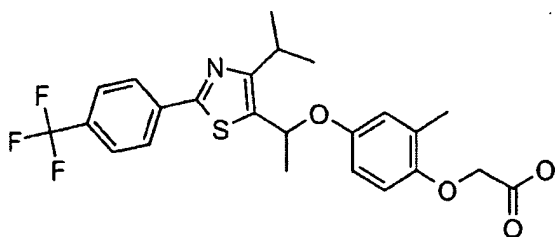
Beispiel 11

(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES): 496,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 12

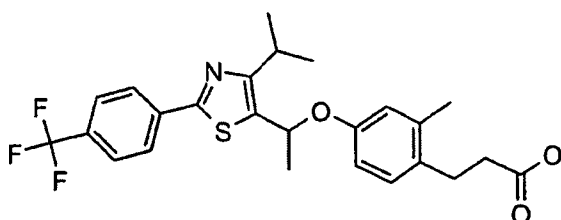
(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 480,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 13

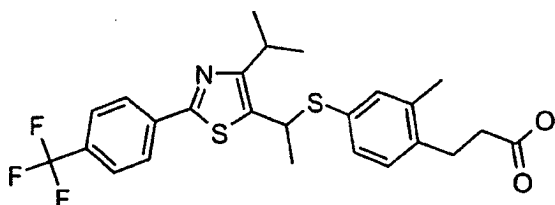
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 478,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 14

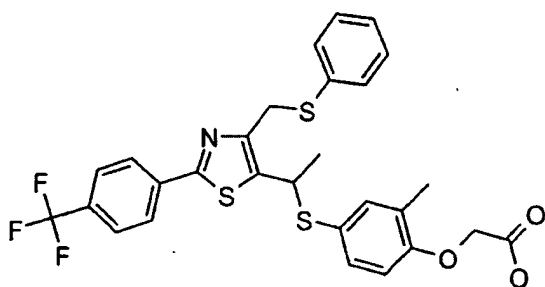
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 494,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 15

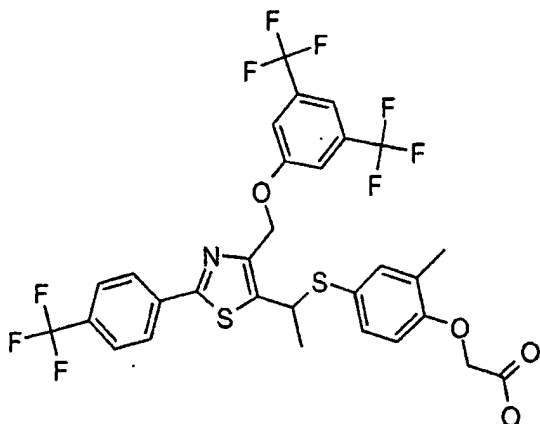
(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure



MS (ES): 576,8 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 16

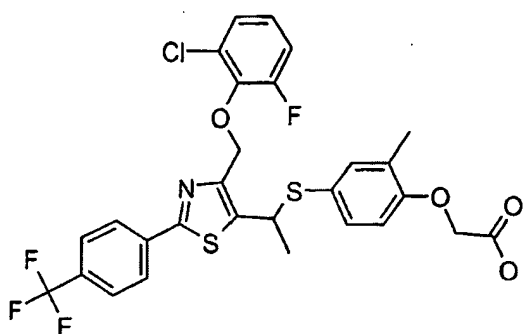
(4-{1-[4-(3,5-Bis-trifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 696,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 17

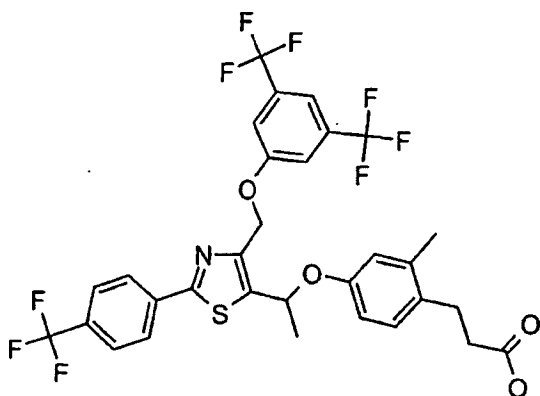
(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorophenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 613,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 18

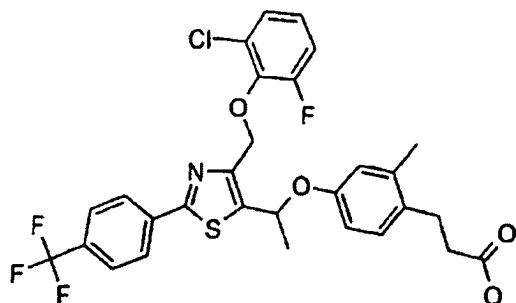
3-(4-{1-[4-(3,5-Bis-trifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 678,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 19

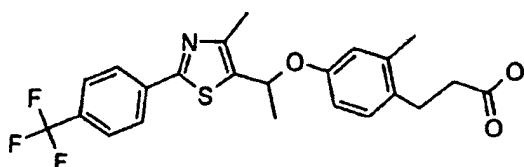
3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 595,1 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 20

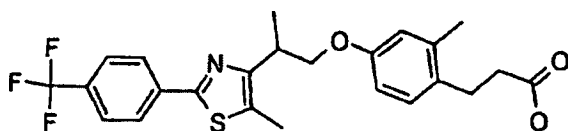
3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 450,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 21

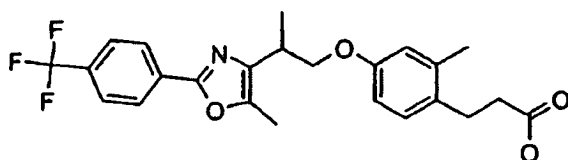
3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 464,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 23

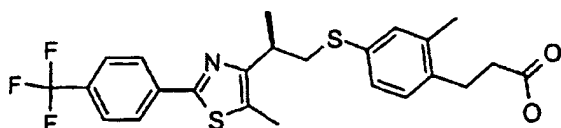
3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 448,5 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 24

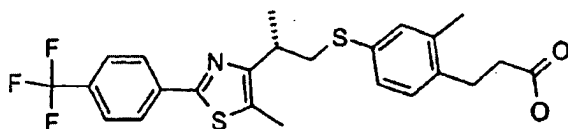
(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



Diese Verbindung wird auf ähnliche Weise mittels des chiralen Alkohols als Ausgangsmaterial hergestellt. MS (ES): 480,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 25

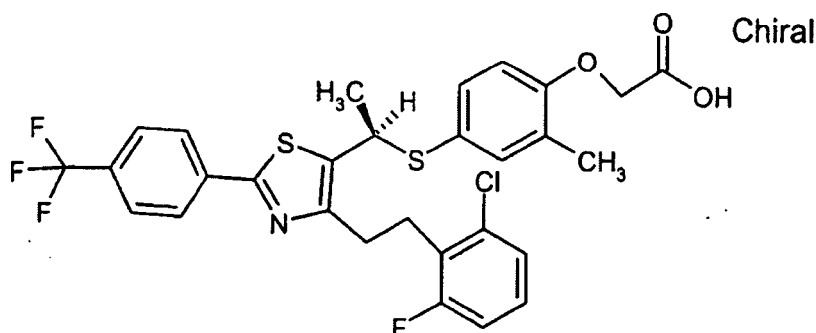
(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propylsulfanyl}phenyl)propionsäure



[0192] Diese Verbindung wird auf ähnliche Weise mittels des chiralen Alkohols als Ausgangsmaterial hergestellt. MS (ES): 480,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 26

(4-{1R-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

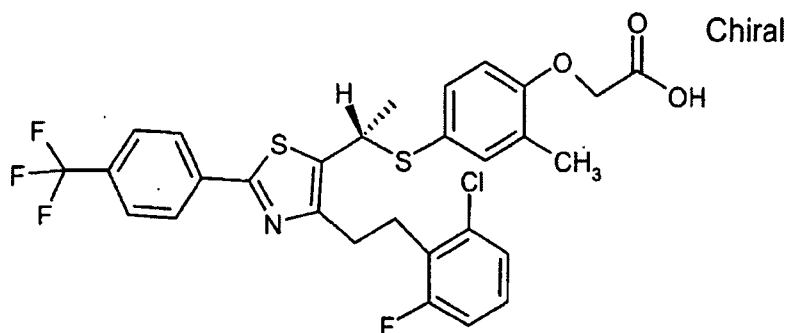


[0193] Der racemische Ethylester der 4-{1R-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure wird auf einer Chiralcel OD Säule (2,1 × 25 cm) rückgelöst. Es wird mit Ethanol in Heptan eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung eines reinen Enantiomeresters (Isomer 1, 100 % ee) konzentriert. Die Hydrolyse des reinen Enantiomers des Esters ergibt die Titelverbindung als weißen Feststoff.

[0194] Die folgenden enantiomerenreinen Verbindungen werden durch ähnliche chirale Trennung mittels Chiralcel OD Säule (2,1 × 25 cm) oder mittels Chiralcel OJ Säule (2,1 × 25 cm) erhalten

Beispiel 27

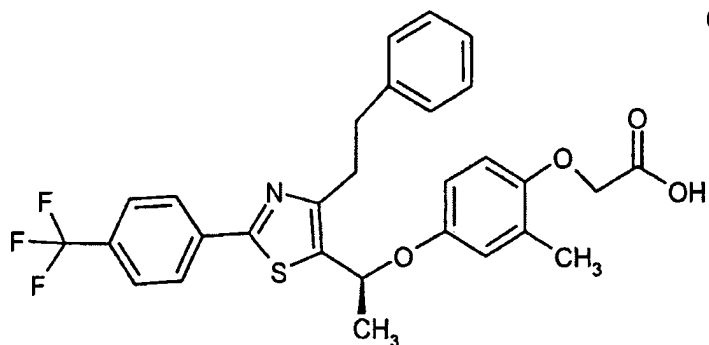
(4-{1S-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



Beispiel 28

(2-Methyl-4-{1S-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenoxy)essigsäure

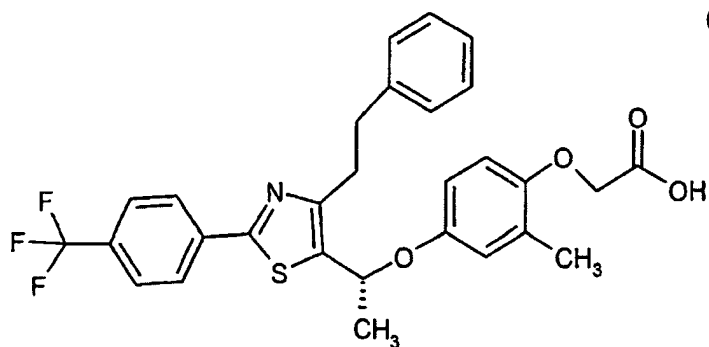
Chiral



Beispiel 29

(2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenoxy)essigsäure

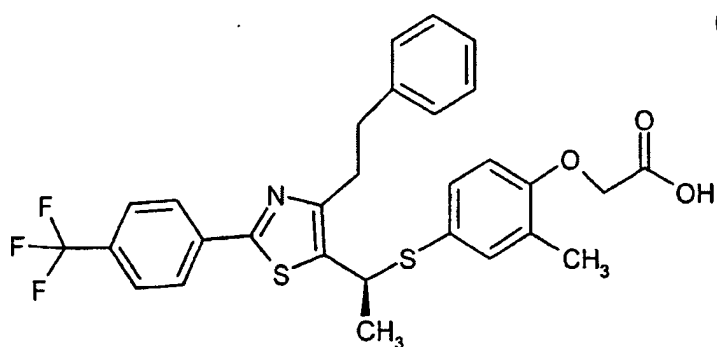
Chiral



Beispiel 30

(2-Methyl-4-{1S-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure

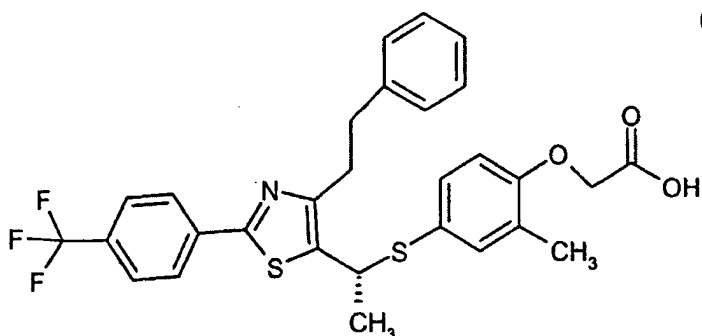
Chiral



Beispiel 31

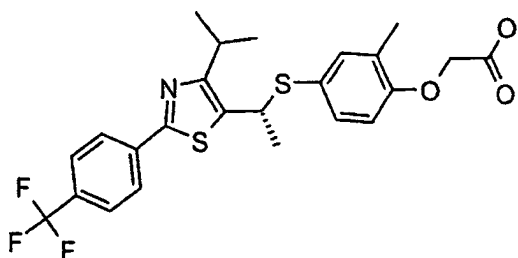
(2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure

Chiral



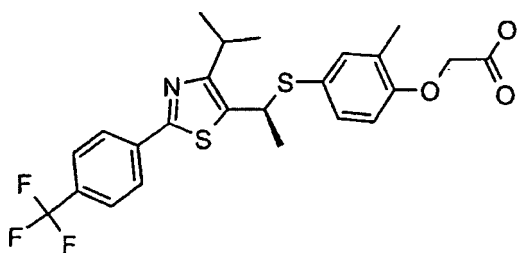
Beispiel 32

(R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES): 496,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

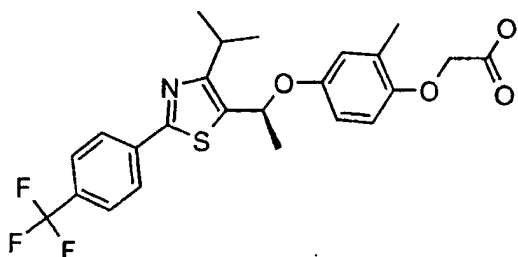
Beispiel 33

(S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES) : 496,7 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 34

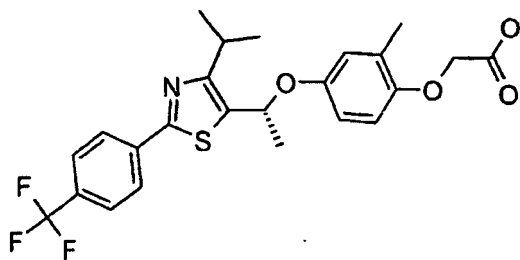
(S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 480,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 35

(R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)essigsäure

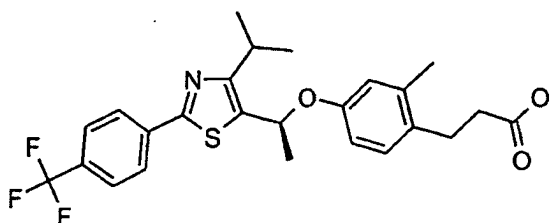


MS (ES): 480,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 36

(S)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

Chiral

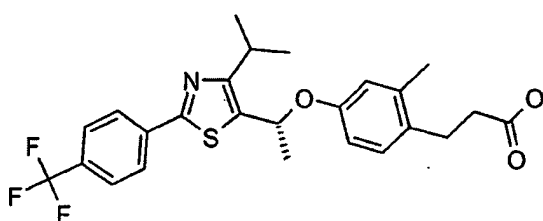


MS (ES): 478,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 37

(R)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

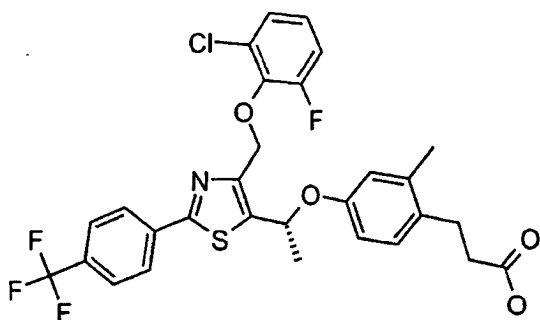
Chiral



MS (ES): 478,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 38

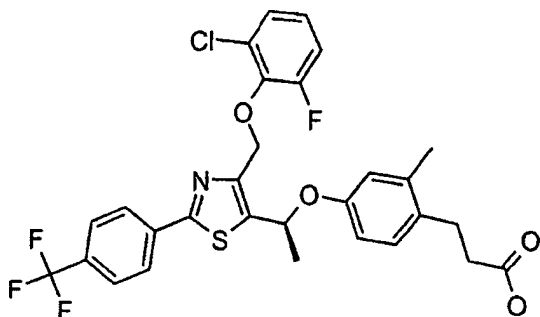
(R)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 595,1 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 39

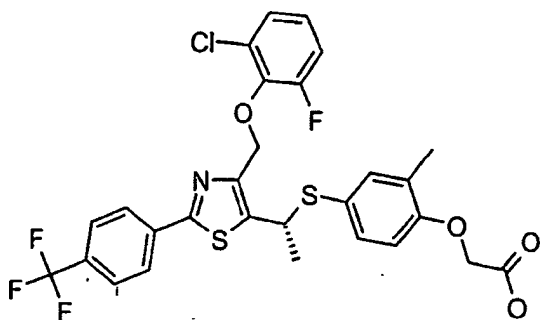
(S)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 595,1 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 40

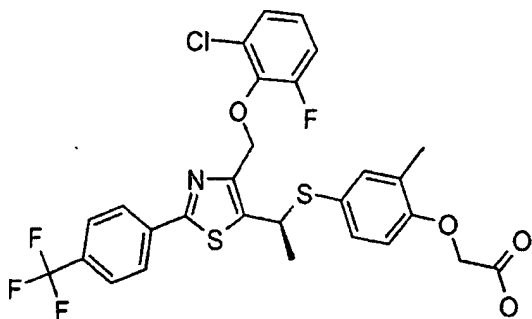
(R)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 612,1 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 41

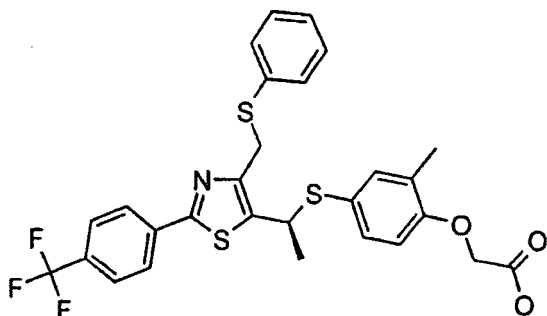
(S)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES): 612,1 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 42

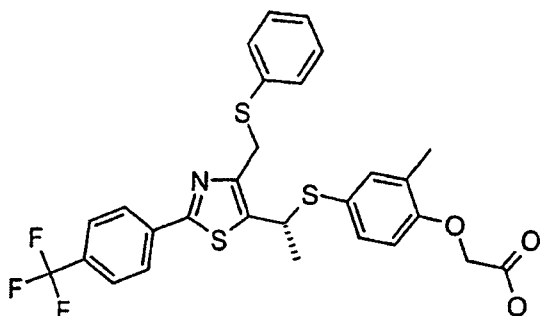
(S)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure



MS (ES): 576,07 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 43

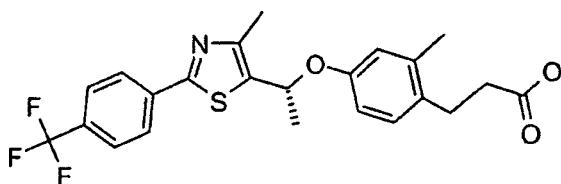
(R)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethylsulfanyl}phenoxy)essigsäure



MS (ES): 576,07 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 44

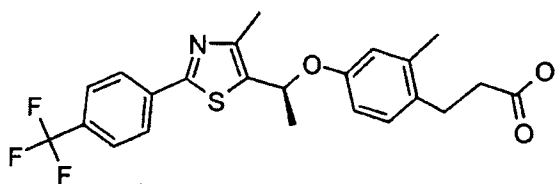
(R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 450,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 45

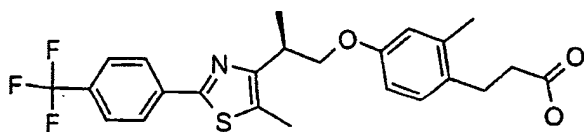
(S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 450,6 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

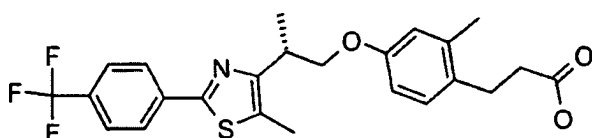
Beispiel 46

(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)-propionsäure

MS (ES): 464,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

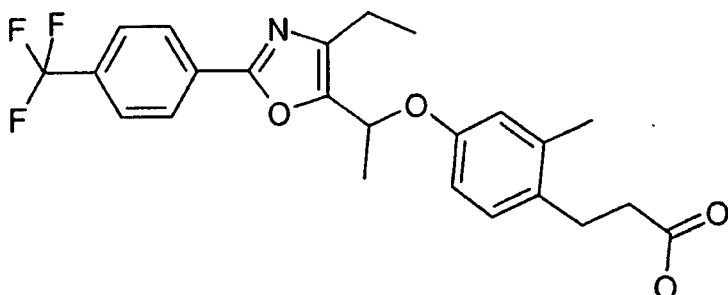
Beispiel 47

(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)-propionsäure

MS (ES): 464,2 ($M^+ + 1$), die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

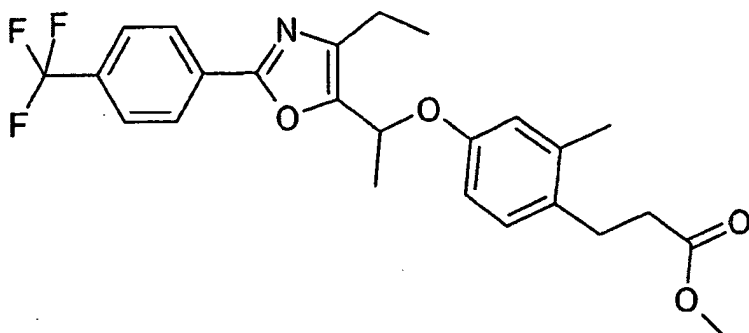
Beispiel 48

3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



Schritt A

3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



[0195] Zu einer Lösung aus 1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol (0,114 g, 0,400 mmol) und 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,078 g, 0,400 mmol) in Toluol (2 ml) bei Raumtemperatur wird Tributylphosphin (0,200 ml, 0,800 mmol) gefolgt von einer Lösung aus 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (0,201 g, 0,800 mmol) in Toluol (2 ml) gegeben. Die Reaktion wird über Nacht gerührt und dann mit Hexan (10 ml) verdünnt. Der Niederschlag wird durch Filtration entfernt und das Filtrat wird konzentriert, auf eine Silicagelsäule geladen, mit Ethylacetat in Hexan (0–15 %) eluiert und unter Bildung der Titelverbindung

als weißer Feststoff konzentriert. Masse $[EI^+]$ 462 ($M + H$)⁺.

Schritt B

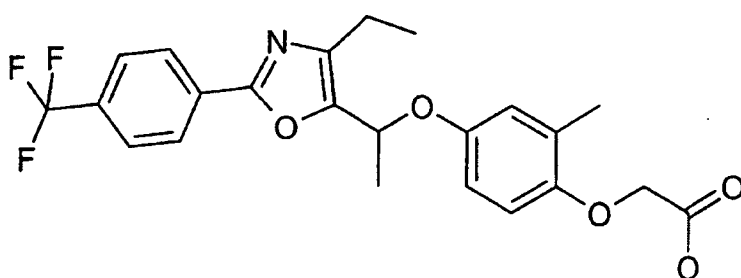
3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

[0196] 3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,095 g, 0,206 mmol) wird mit einem Gemisch aus NaOH_(wässrig) (1 ml)/THF (3 ml)/MeOH (3 ml) bei Raumtemperatur über Nacht behandelt. Die organischen Lösemittel werden auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit 6 N HCl_(wässrig) auf pH = 2 eingestellt. Der Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit kaltem Wasser (30 ml) gewaschen und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff getrocknet. Masse $[EI^+]$ 448 ($M^+ + H$), 446 ($M^+ - H$).

[0197] Die folgenden Verbindungen werden auf diese Weise hergestellt.

Beispiel 49

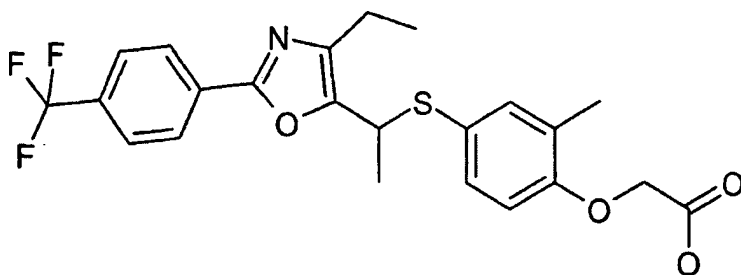
(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure



[0198] Weißer Feststoff. Masse $[EI^+]$ 450 ($M^+ + H$), 448 ($M^+ - H$).

Beispiel 50

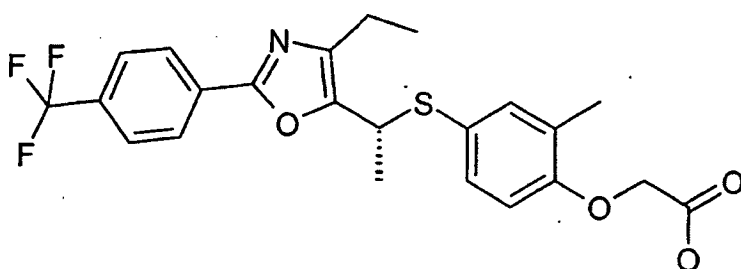
(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



[0199] Weißer Feststoff. Masse $[EI^+]$ 466 ($M^+ + H$), 464 ($M^+ - H$).

Beispiel 51

(4-{1R-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

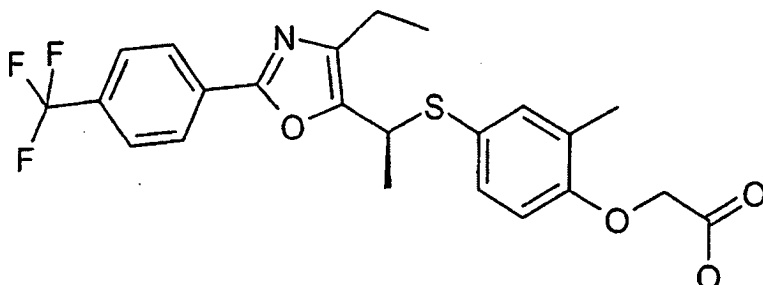


[0200] Der racemische Methylester aus (4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure wird auf einer Chiralcel OJ Säule (2,1 × 25 cm) rückgelöst. Es wird mit 40 %

Ethanol in Heptan eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung eines reinen Enantiomeresters (Isomer 1, 100 % ee) konzentriert. Die Hydrolyse des reinen Enantiomers des Esters ergibt die Titelverbindung als weißen Feststoff. Masse $[EI^+]$ 466 ($M^+ + H$), 464 ($M^+ - H$).

Beispiel 52

(4-{1S-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

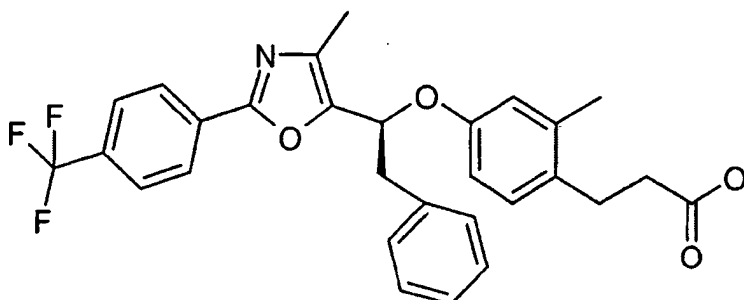


[0201] Aus der chiralen Trennung im vorhergehenden Beispiel wird ebenfalls der Ester dieses Enantiomers erhalten. Die Hydrolyse des reinen Enantiomers des Esters ergibt die Titelverbindung als weißen Feststoff. Masse $[EI^+]$ 466 ($M + H$)⁺, 464 ($M + H$)⁻.

Beispiel 53

3-(2-Methyl-4-{1S-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}phenyl)propionsäure

Chiral

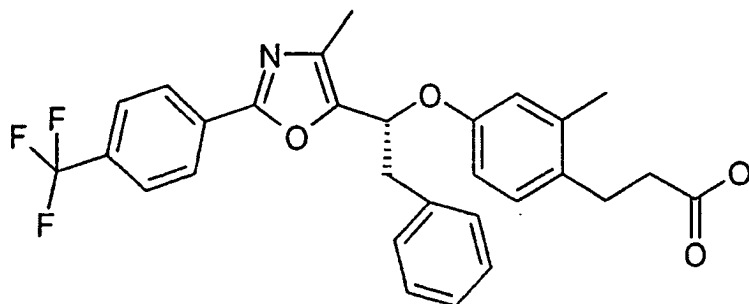


[0202] Zu einer Lösung aus 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-2-phenylethanon (1,2 g, 3,5 mmol) in 50 ml MeOH bei 0 °C wird $LiBH_4$ (0,086 g, 3,50 mmol) portionsweise gegeben. Nachdem die Gasentwicklung aufhört zeigt eine TLC daß die Reaktion vollständig ist und 50 ml NH_4Cl (wässrig) werden zugegeben und die entstehende Lösung wird mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das entstehende rohe Öl wird durch Blitsäulenchromatographie (10 % bis 20 %) Ethylacetat/Hexan unter Bildung von 1,1 g an 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenylethanol gereinigt. Zu einer Lösung aus 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenylethanol (0,50 g, 1,44 mmol), 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,28g, 1,44 mmol) und 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (0,54 g, 2,16 mmol) in 15 ml Toluol wird Tributylphosphin (0,5 ml, 2,16 mmol) gegeben. Nach 1 h werden die flüchtigen Bestandteile entfernt und der rohe Ester wird durch Blitsäulenchromatographie (10 %–25 %) Ethylacetat/Hexan unter Bildung von 0,34 g (45 %) an 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}phenyl)propionsäuremethylester als Razemat gereinigt. Der Ester wird durch HPLC mittels einer chiralen Säule mit Ethanol als Eluent getrennt. Dieser enantiomerenreine Ester (0,097 g, 0,18 mmol) wird auf gewöhnliche Weise mit 3 Äquivalenten an 1 N LiOH in 0,5 ml 3:2:1 Lösung aus THF : MeOH : H_2O unter Bildung von 0,09 g (93 %) der Titelverbindung hydrolysiert. MS ($M^+ + 1$) 510.

Beispiel 54

3-(2-Methyl-4-{1R-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenyl-ethoxy}phenyl)propionsäure

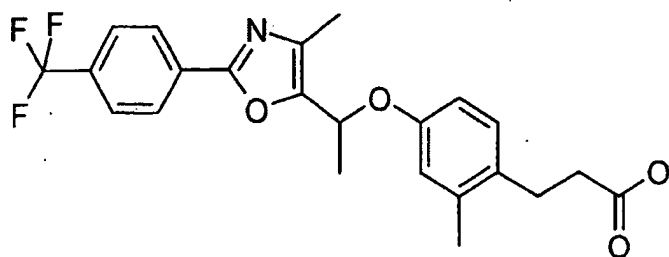
Chiral



[0203] 3-(2-Methyl-4-{1R-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-2-phenyl-ethoxy}phenyl)propionsäureethylester (0,09 g, 0,17 mmol) wird wie oben beschrieben auf die übliche Weise mit 3 Äquivalenten an 1 N LiOH in 0,5 ml 3:2:1 Lösung aus THF : MeOH : H₂O unter Bildung von 0,08 g (89 %) der Titelverbindung hydrolysiert. MS (M⁺ + 1) 510.

Beispiel 55

3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure



Schritt 1

3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester

[0204] 1-[4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethanol (0,15 g, 0,553 mmol) und 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,12 g, 0,610 mmol) werden in 10 ml Toluol bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Tri-n-butylphosphin (0,21 ml, 0,83 mmol) wird zugegeben, gefolgt von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (0,21 g, 0,83 mmol). Das Gemisch kann bei Raumtemperatur für 20 h rühren. Die entstehende Aufschlammung wird unter verringertem Druck konzentriert. Es werden 50 ml einer 1:1 Lösung aus Ethylacetat : Hexan zugegeben und die Aufschlammung wird filtriert. Die entstehende Lösung wird konzentriert und durch Silicagelchromatographie unter Eution mit einem Gemisch aus 8:2 Hexan : Ethylacetat unter Bildung von 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester als weißer Feststoff, 0,176 g (71 %), gereinigt. MS (M⁺ + 1) 446.

Schritt 2

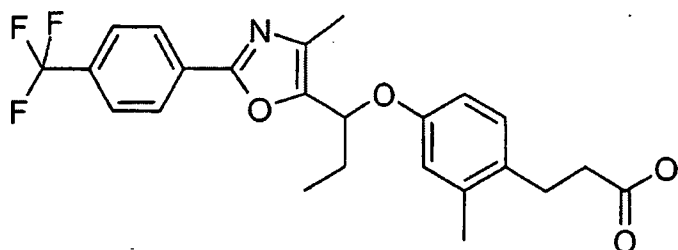
3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure

[0205] 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester (0,176 g, 0,393 mmol) wird in 20 ml eines 3:2:1 Gemisches aus THF : MeOH : H₂O gelöst. Lithiumhydroxid (0,050 g, 2,08 mmol) wird zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 1 h auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 50 ml Wasser verdünnt und der pH wird mit 1 M HCl auf 2–3 eingestellt. Das Produkt wird mit zwei 50 ml Portionen aus Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure als weißer Feststoff, 0,12 g (71 %) konzentriert. MS (M⁺ + 1) 434.

[0206] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise wie Beispiel 55 hergestellt:

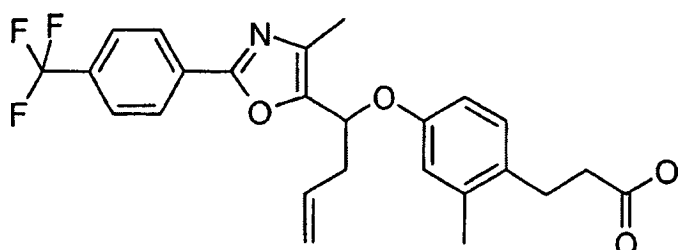
Beispiel 56

3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

**[0207]** Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ - 1$) 448.

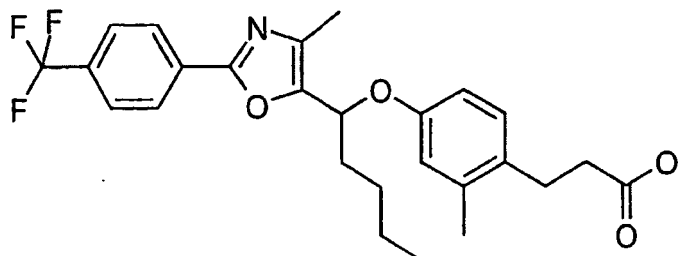
Beispiel 57

3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-but-3-enyloxy}phenyl)propionsäure

**[0208]** Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 460.

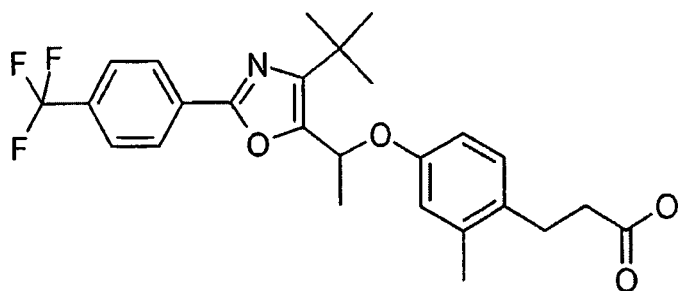
Beispiel 58

3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]pentyloxy}-phenyl)-propionsäure

**[0209]** Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 476

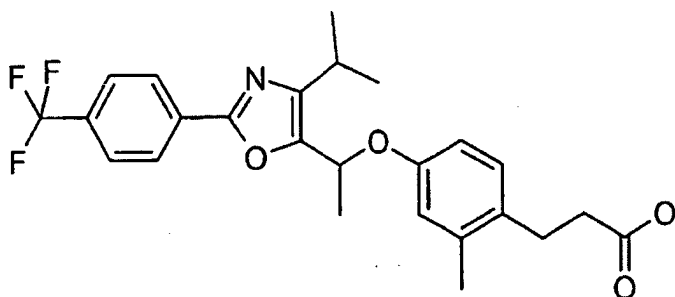
Beispiel 59

3-(4-{1-[4-tert-Butyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

**[0210]** Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 476.

Beispiel 60

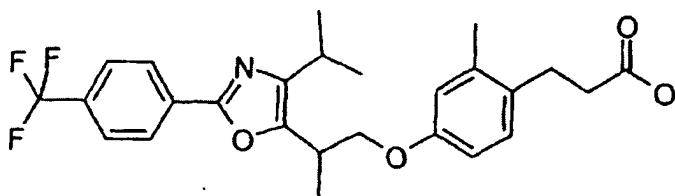
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 462.

Beispiel 61

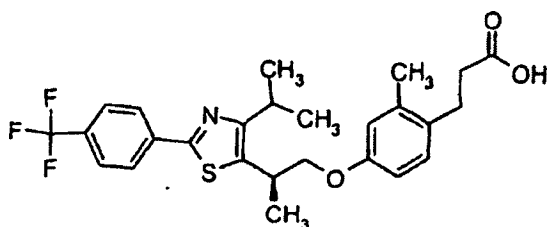
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



[0211] Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 476.

Beispiel 65

3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



Schritt 1

[0212] 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propan-1-ol (329 mg, 1,0 mmol) wird in wasserfreiem Toluol (5 ml) gelöst und in einem Eisbad unter Rühren unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Tributylphosphin (400 µl, 1,50 mmol) wird mittels einer Spritze zugegeben, gefolgt von 1,1'-Azodicarbonyldipiperidin (405 mg, 1,50 mmol). Schließlich wird dann 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (200 mg, 1,20 mmol) zugegeben. Die Reaktion kann unter Stickstoff bei 0°C für 1 Stunde und dann bei Raumtemperatur rühren und wird durch TLC und HPLC verfolgt. Nachdem sie vollständig ist, wird die Reaktion mit Hexan verdünnt und kann für 10 min kräftig rühren. Der entstehende weiße Niederschlag wird dann abfiltriert und die Lösung wird unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird weiter mittels entweder EtOAc/Hexan (1:9) oder Aceton/Hexan (1:9) Gradienten auf Silicagelchromatographie unter Bildung von 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (239 mg, 0,4725 mmol) oder 45 % gereinigt.

Schritt 2

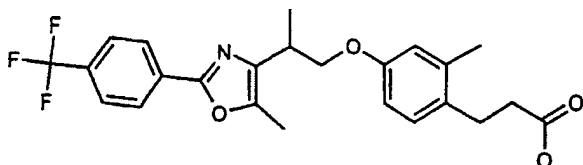
[0213] 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäureme-

thylester (239 mg, 0,4725 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst und 5 N NaOH (1 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss erhitzt bis die Umwandlung vollständig ist. Nach der vollständigen Umwandlung wird die Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt und 5 N HCl (1 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit Diethylether verdünnt und mit 1 N HCl extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Eine Konzentration des Lösemittels ergibt die reine 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure in beinahe quantitativer Ausbeute (221 mg, 0,4489 mmol).

[0214] Die folgenden Verbindungen werden im wesentlichen auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 66

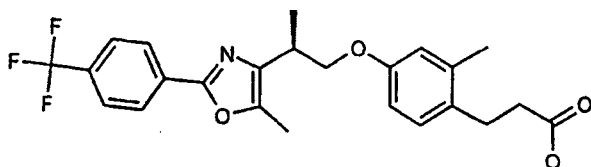
Racemische 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl]-propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 448,24 ($M^+ + 1$).

Beispiel 67

(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

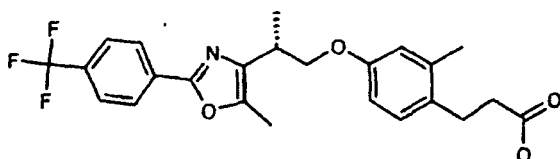


MS (ES) : 448,15 ($M^+ + 1$).

Beispiel 68

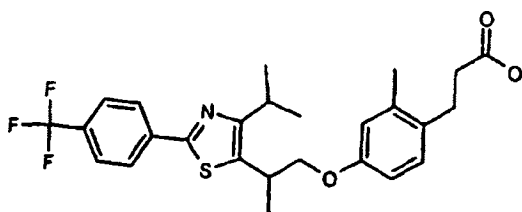
(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES) : 448,15 ($M^+ + 1$).



Beispiel 73

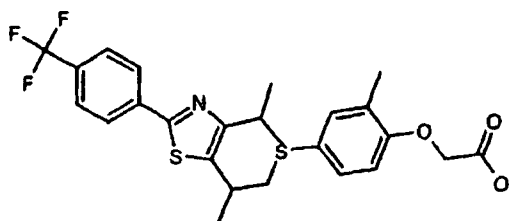
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 492,13 ($M^+ + 1$).

Beispiel 75

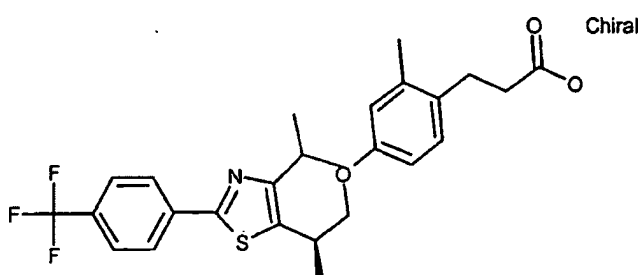
(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



MS (ES) : 510,09 ($M^+ + 1$).

Beispiel 77

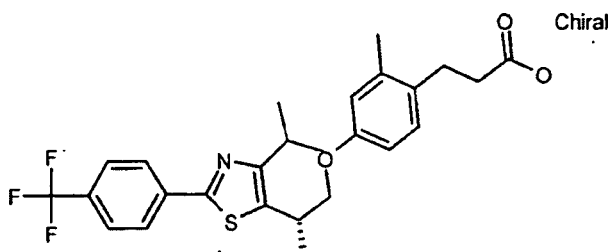
(R)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 492,16 ($M^+ + 1$).

Beispiel 78

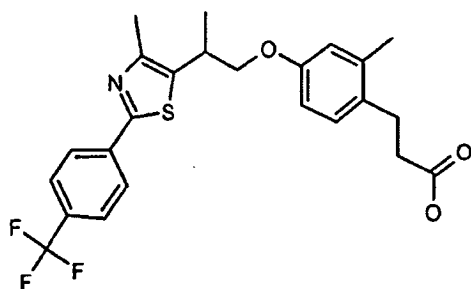
(S)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 492,13 ($M^+ + 1$).

Beispiel 78a

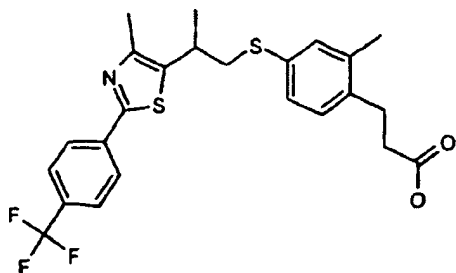
3-(2-Methyl-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 464,11 ($M^+ + 1$).

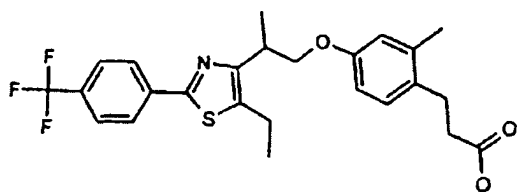
Beispiel 79

3-(2-Methyl-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}phenyl)propionsäure

MS (ES) : 480,1 ($M^+ + 1$).

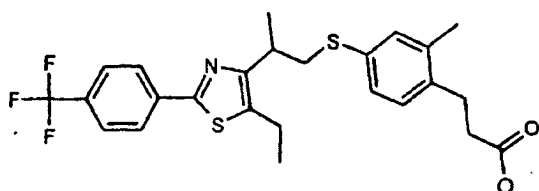
Beispiel 85

3-(4-{2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 478,1 ($M^+ + 1$).

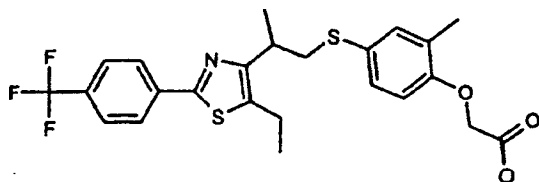
Beispiel 86

3-(4-{2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 494,1 ($M^+ + 1$).

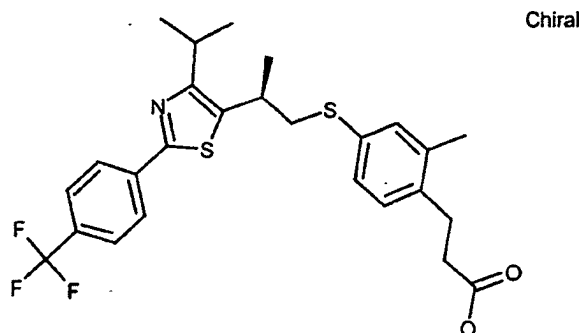
Beispiel 87

(4-{2-[5-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-4-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES) : 496,0 ($M^+ + 1$).

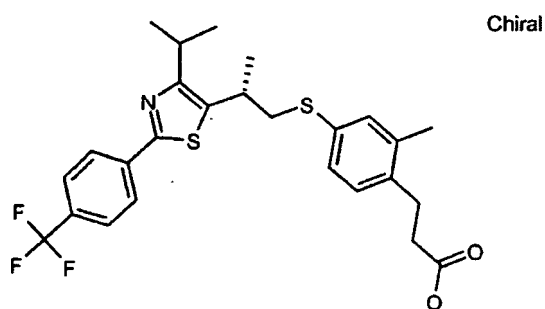
Beispiel 89

(S)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 508,07 ($M^+ + 1$).

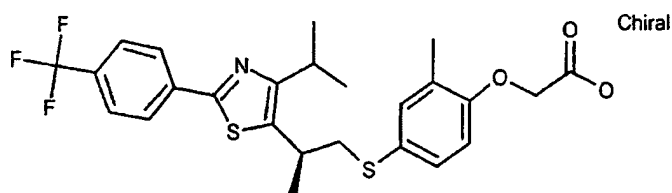
Beispiel 90

(R)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 508,07 ($M^+ + 1$).

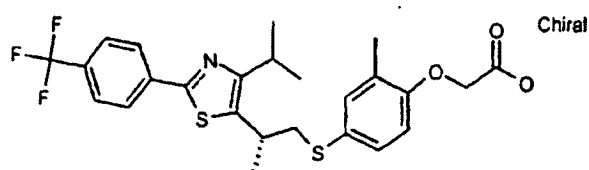
Beispiel 91

(R)-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES) : 510,08 ($M^+ + 1$).

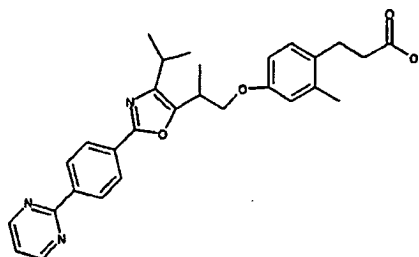
Beispiel 92

(R)-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]propylsulfanyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

MS (ES) : 510,09 ($M^+ + 1$).

Beispiel 103

3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

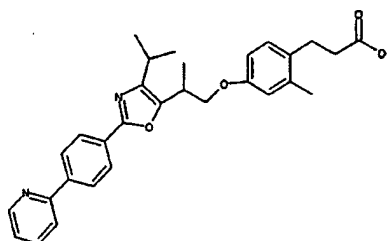


[0215] Eine Lösung aus 3-[4-(2-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}propoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester (91 mg, 0,166 mmol) in Toluol (4,0 ml) wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen. Hierzu werden Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), Na₂CO₃ (1,0 ml, 2,0 M), 2-Brompyrimidin (53 mg, 0,333 mmol) gegeben. Die entstehende Suspension wird gerührt und bei 90°C für 48 Stunden erhitzt. Dann wird sie konzentriert, und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 20–40 % EtOAc/Hexan unter Bildung des Pyrimidinzwischenprodukts gereinigt. Das Pyrimidinzwischenprodukt wird in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) gelöst und mit NaOH (1,5 ml, 2,0 M) behandelt und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit HCl (5 N) auf pH = 6 neutralisiert und mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf Silicagelchromatographiesäule mit EtOAc/Hexan/HOAc (50/50/2) unter Bildung der Säure als weißer Feststoff (14 mg, 18 %) gereinigt. MS (ES): 486,2. Die Struktur wird durch Protonen NMR bestätigt.

[0216] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 104

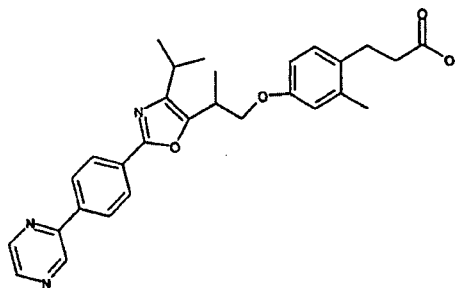
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 485,2. Die Struktur wird durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 105

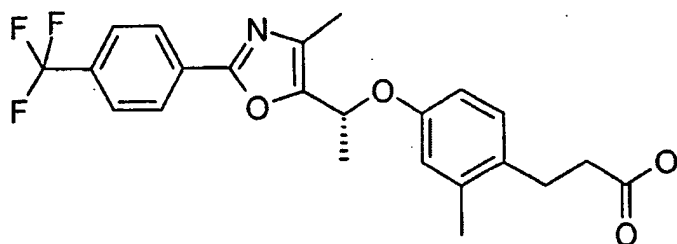
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 486,2. Die Struktur wird durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 106

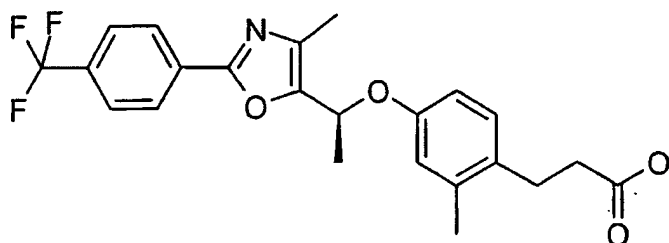
(R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure



[0217] Razemischer 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester wird mittels Ethanol als Eluent auf einer Chiralpak AD bei 1,0 ml/min unter Bildung von (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester in seine Enantiomere getrennt. Die Hydrolyse des Esters ergibt die Titelverbindung, (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure als weißen Feststoff. MS ($M^+ + 1$) 434.

Beispiel 107

(S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure

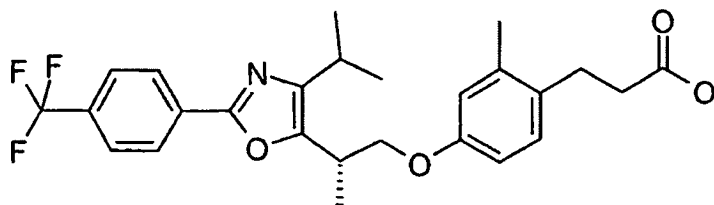


[0218] Razemischer 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester wird mittels Ethanol als Eluent auf einer Chiralpak AD bei 1,0 ml/min unter Bildung von (S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäuremethylester in seine Enantiomere getrennt. Die Hydrolyse des Esters ergibt die Titelverbindung (S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure als weißen Feststoff. MS ($M^+ + 1$) 434.

[0219] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise mittels chiraler Trennung hergestellt.

Beispiel 108

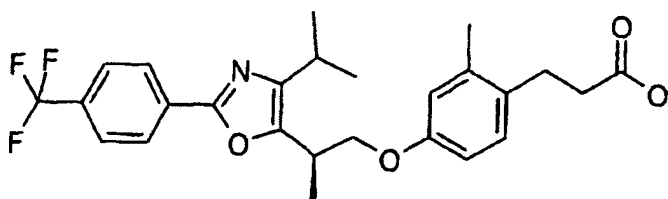
(S)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



[0220] Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 476.

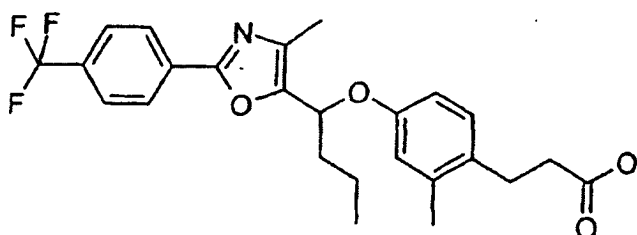
Beispiel 109

(R)-3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

**[0221]** Die Struktur wird durch MS bestätigt. MS ($M^+ + 1$) 476.

Beispiel 110

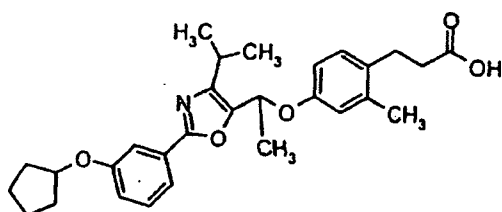
3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]butoxy}phenyl)propionsäure



[0222] 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]-but-3-enyloxy}phenyl)propionsäure (30 mg, 0,065 mmol), 10 % Palladium auf Kohle (30 mg) und Tetrahydrofuran (30 ml) werden für 30 Minuten unter einem Wasserstoffballon gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]butoxy}phenyl)propionsäure als weißer Feststoff, 30 mg 100 %, konzentriert. MS ($M^+ + 1$) 462.

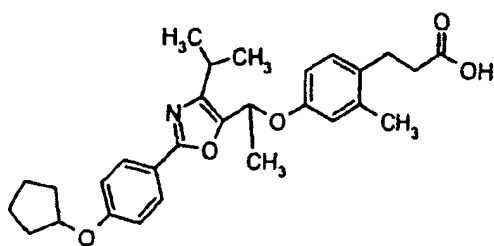
Beispiel 117

3-(4-{1-[2-(3-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropoxyoxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 478,3 ($M^+ + H$).

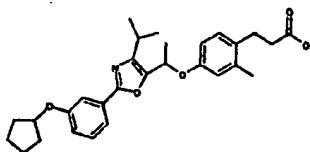
Beispiel 120

3-(4-{1-[2-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-4-isopropoxyoxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure
MS (ES) : 478,3 ($M^+ + H$).



Beispiel 123

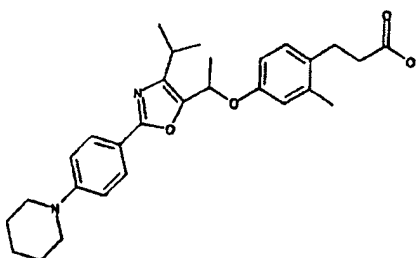
3-(4-{1-[2-(3-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 478,3. Die Struktur wird durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 125

3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-piperidin-1-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

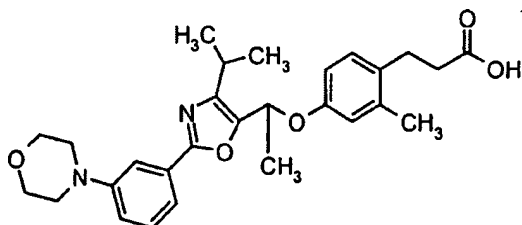


[0223] Eine Lösung aus 3-(4-{1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (97 mg, 0,200 mmol) in Toluol (5 ml) wird mit Stickstoff für 10 Minuten durchblasen. Zu dieser Lösung werden Piperidin (34 mg, 0,40 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg), 2-(Di-*t*-butylphosphino)biphenyl (10 mg) und Natrium-*tert*-butoxid (38 mg, 0,40 mmol) gegeben. Die Suspension wird für 8 Stunden auf 100°C erhitzt und mit Wasser (5 ml) gestoppt. Das Gemisch wird dann mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert und durch Silicagelchromatographie (Hexan/EtOAc, 7,5/2,5) unter Bildung des Piperidinanilinzwischenprodukts als farbloses Öl gereinigt. Der Ester wird dann in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) rückgelöst und mit NaOH (2,0 N, 1,5 ml) behandelt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt und zu einem wässrigen Rückstand konzentriert. Es wird dann mit 5 N HCl auf pH-4 neutralisiert und mit EtOAc (3 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert und durch Silicagelchromatographie (Hexan/EtOAc, 5/5, dann Hexan/EtOAc/HOAc 5/5/0,02) unter Bildung der Säure als farbloses Öl (25 mg, 26 %) gereinigt. MS (ES): 477,3 (M⁺ + 1).

[0224] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

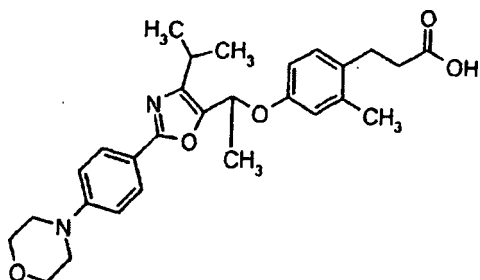
Beispiel 126

3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

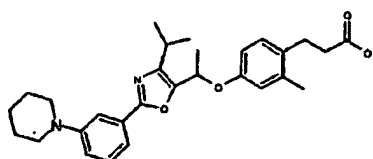
MS (ES) : 479,3 (M⁺ + 1).

Beispiel 127

3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure
MS (ES) : 479,3 ($M^+ + 1$).

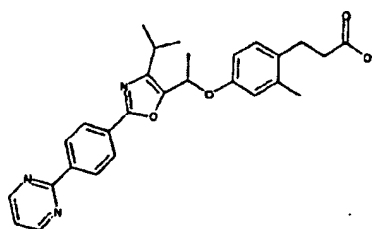


Beispiel 128 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-piperidin-1-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 477,4. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

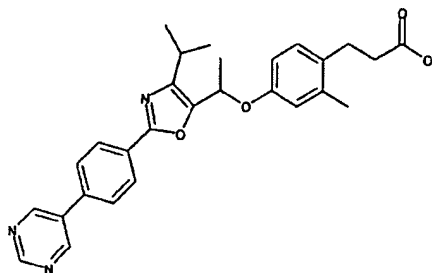
Beispiel 133



3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

[0225] Eine Lösung aus 3-[4-(1-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}ethoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester (130 mg, 0,250 mmol) in Toluol (3 ml) wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen. Hierzu werden Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), Na₂CO₃ (1,0 ml, 2,0 M), 2-Chlorpyrimidin (43 mg, 0,375 mmol) gegeben. Die entstehende Suspension wird gerührt und bei 100°C für 8 Stunden erhitzt und mit Wasser (1,0 ml) gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 20–50 % EtOAc/Hexan unter Bildung des Pyrimidinzwischenprodukts gereinigt. Das Pyrimidinzwischenprodukt wird in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) gelöst und mit NaOH (1,5 ml, 2,0 M) behandelt und bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit HCl (5 N) auf pH = 6 neutralisiert und mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), und unter Bildung der Säure als weißer Feststoff (3,0 mg, 2,5 %) konzentriert.
MS (ES): 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 134

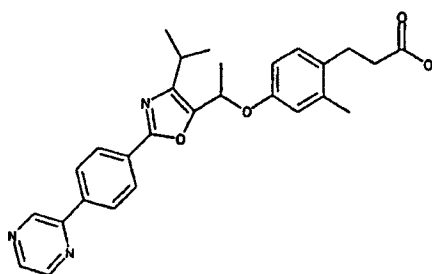


3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-5-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

MS (ES) : 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 135

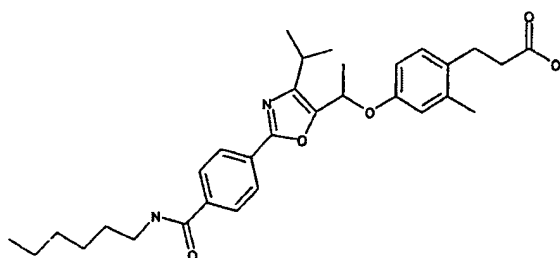
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 136

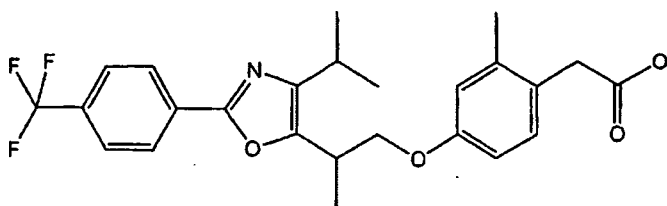
3-(4-{1-[2-(4-Hexylcarbamoylphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



[0226] Zu einer Lösung aus 3-(4-{1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (280 mg, 0,576 mmol) in Acetonitril (30 ml) werden Pd_2Cl_2 (dppf) (15 mg) und Hexylamin (117 mg, 1,15 mmol) gegeben. Triethylamin (0,50 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird gerührt und unter einem Ballondruck aus CO für 16 Stunden auf 75°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird durch ein Kissen aus Celite filtriert und durch Silicagelchromatographie (Hexan/EtOAc, 6/4) unter Bildung des Amidesterzwischenprodukts als farbloses Öl gereinigt. Der Ester wird dann in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) gelöst und mit NaOH (2,0 N, 1,5 ml) behandelt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt und zu einem wässrigen Rückstand konzentriert. Dieser wird dann mit 5 N HCl auf pH ~4 neutralisiert und mit EtOAc (3 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Bestandteile werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert und durch Chromatolab mit HPLC unter Bildung des Titelprodukts (3,9 mg, 1,3 %) gereinigt.

Beispiel 137

(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)essigsäure



Schritt A

(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)essigsäuremethylester

[0227] Ein Gemisch aus 2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propan-1-ol (0,18 g, 0,5745 mmol), (4-Hydroxy-2-methylphenyl)essigsäuremethylester (0,114 g) und Toluol (10 ml) und Azodicarbonsäure-di-piperidid (0,19 g, 0,747 mmol) wird bei -20°C gerührt. Reines Tri-n-butylphosphin (0,19 ml, 0,747 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das entstehende Gemisch kann unter Rühren für 18 h Raumtemperatur erreichen. Das Gemisch wird mit Ether (25 ml) verdünnt und in einem Eis/Wasser für 30 min gekühlt. Das Gemisch wird filtriert, konzentriert und mittels Silicagelchromatographie unter Flution mit 95:5 Hexan : Ethylacetat unter Bildung der Titelverbindung als dickes Öl, 0,065 g, 24 %, gereinigt. MS $M^+ + 1\ 476$. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

Schritt B

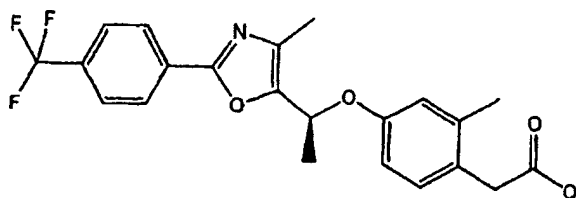
(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)essigsäure

[0228] (4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)essigsäuremethylester (0,065 g, 0,1367 mmol), Lithiumhydroxid (0,020 g, 0,8333 mmol) und 3:2:1 Tetrahydrofuran : Methanol : Wasser (15 ml) werden bei 60°C für 1 h gerührt. Das Gemisch wird auf Eis Wasser gekühlt und mit 0,2 N wässriger Chlorwasserstoffsäure verdünnt. Das Produkt wird in Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert, die Extrakte werden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff, 55 mg, 87 %, konzentriert. MS $M^+ + 1\ 462$. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

[0229] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 138

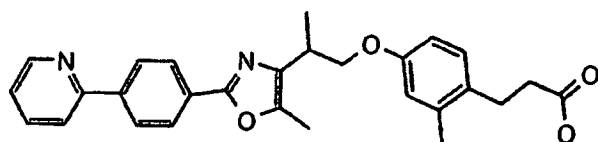
(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}phenyl)essigsäure



MS $M^+ + 1\ 420$. Die Struktur wird durch ^1H NMR Spektroskopie bestätigt.

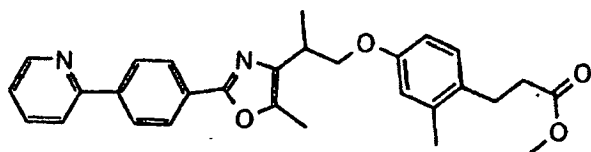
Beispiel 166

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



Schritt A

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester



3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (592 mg, 1,25 mmol) wird in wasserfreiem Toluol (5 ml) gelöst, entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. Palladiumtetra-kistriphenylphosphin [Pd(PPh₃)₄, 25 mg, 0,025 mmol] wird zugegeben und das Entgasungsverfahren wird wiederholt. 2-Tributylstannylpyridin (635 µl, 2,5 mmol) wird dann mittels einer Spritze zugegeben und die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials kann die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Celite wird zugegeben und das Gemisch wird filtriert und mit weiterem Ethylacetat und Wasser gewaschen. Die Lösung wird weiter mit Wasser verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester wird nach einer Säulenchromatographie erhalten.

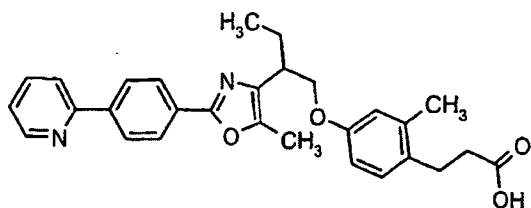
Schritt B

[0230] 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester aus Schritt A wird in Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst und 5 N Natriumhydroxidlösung (1 ml) wird unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung kann die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit 5 N Chlorwasserstoffsäure (1 ml) neutralisiert, mit Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die reine 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure (400 mg, 0,875 mmol) kann ebenfalls durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten werden. 70% Ausbeute. 2 Schritte. MS (ES) : 457,2 (M⁺ + 1).

[0231] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 167

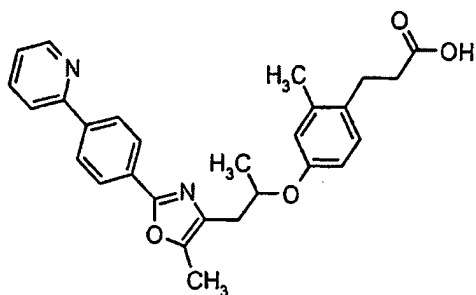
3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]butoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 471,3 (M⁺ + 1).

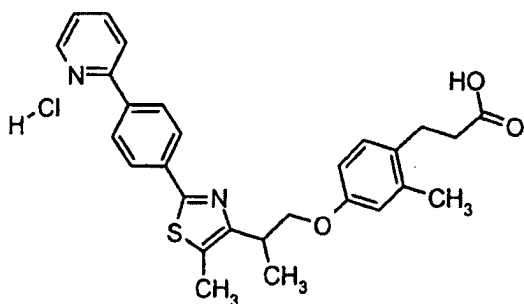
Beispiel 168

3-(2-Methyl-4-{1-methyl-2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES) : 457,3 ($M^+ + 1$).

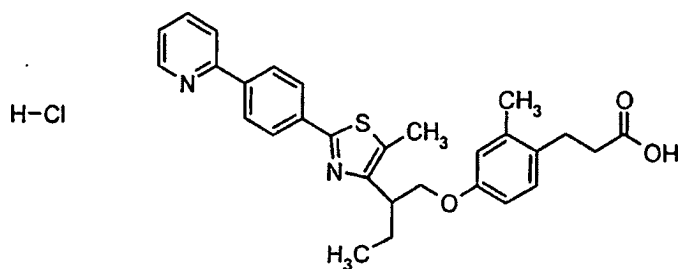
Beispiel 169

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure, HCl Salz

MS (ES) : 457,3 ($M^+ + 1 - \text{HCl}$).

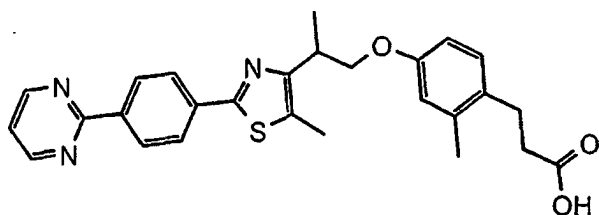
Beispiel 170

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]butoxy}phenyl)propionsäure, HCl Salz

MS (ES) : 487,5 ($M^+ + 1 - \text{HCl}$).

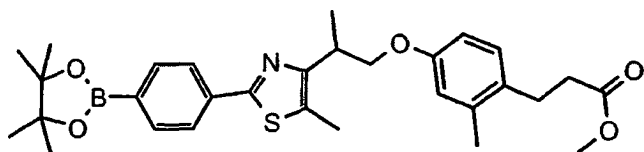
Beispiel 171

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



Schritt A

3-[2-Methyl-4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]thiazol-4-yl}propoxy)phenyl]propionsäuremethylester

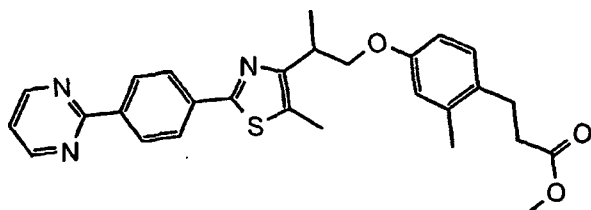


[0232] 3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-5-methyl-thiazol-4-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (3,38 g, 6,92 mmol) wird in wasserfreiem Methylsulfoxid (25 ml) gelöst, entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) (330 mg, 0,346 mmol), Bis(pinacolato)dibor (3,5 g, 13,84 mmol) und Kaliumacetat (2,0 g, 20,7 mmol) werden zugegeben und das Entgasungsverfahren wird wiederholt. Die Reaktion wird auf 90°C erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials kann die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Celite wird zugegeben und das Gemisch wird filtriert und mit weiterem Ethylacetat und Wasser gewaschen. Die Lösung wird weiter mit Wasser verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert.

Der reine 3-[2-Methyl-4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]thiazol-4-yl}propoxy)phenyl]propionsäuremethylester (5,2 g, 6,92 mmol) wird nach einer Säulenchromatographie erhalten. 100 % Ausbeute.

Schritt B

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester

**[0233]**

3-[2-Methyl-4-(2-{5-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]thiazol-4-yl}propoxy)phenyl]propionsäuremethylester (5,2 g, 6,92 mmol) wird in wasserfreiem Toluol (30 ml) gelöst, entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) (330 mg, 0,346 mmol), 2-Brompyrimidin (2,24 g, 14 mmol) und Natriumcarbonat (3,71 g in 5 ml Wasser, 35 mmol) werden zugegeben und das Entgasungsverfahren wird wiederholt. Die Reaktion wird auf 100°C erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials kann sich die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Celite wird zugegeben und das Gemisch wird filtriert und mit weiterem Ethylacetat und Wasser gewaschen. Die Lösung wird weiter mit Wasser verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester (1,3 g, 2,87 mmol) wird nach einer Säulenchromatographie erhalten (65 % Ausbeute).

Schritt C

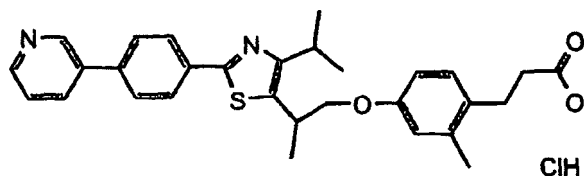
[0234] 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester (698 mg, 1,43 mmol) wird in Tetrahydrofuran (2 ml) gelöst und 5 N Natriumhydroxidlösung (2 ml) wird unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung kann sich die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit 5 N Chlorwasserstoffsäure (2 ml) neutralisiert, mit Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die reine 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure (462 mg, 0,9755 mmol) kann ebenfalls durch Umkristallisation aus Ethylacetat (68 % Ausbeute) er-

halten werden. MS (ES) : ?? ($M^+ + 1$).

[0235] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Beispiel 179

3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure, HCl Salz



Schritt A

[0236] 3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropylthiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (333 mg, 0,645 mmol) wird in Toluol (3 ml) gelöst, entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (10 mg, 0,010 mmol), 3-Pyridylborsäure (159 mg, 1,29 mmol) und Natriumcarbonat (320 μ l einer 10 M Lösung, 3,22 mmol) werden zugegeben und das Entgasungsverfahren wird wiederholt. Ethanol (1 ml) wird zum Lösen der Borsäure zugegeben. Die Reaktion wird auf 100°C erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach dem vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials kann die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit Ethylacetat verdünnt. Celite wird zugegeben und das Gemisch wird filtriert und mit weiterem Ethylacetat und Wasser gewaschen. Die Lösung wird weiter mit Wasser verdünnt und die zwei Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der reine 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester wird nach einer Säulenchromatographie erhalten.

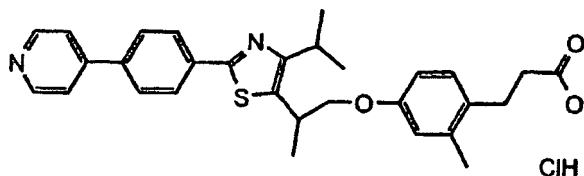
Schritt B

[0237] 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester aus Schritt A wird in Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst und 5 N Natriumhydroxidlösung (1 ml) wird bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt und durch HPLC verfolgt. Nach der vollständigen Umwandlung kann die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlen und wird mit 5 N Chlorwasserstoffsäure (1 ml) neutralisiert, mit Ethylacetat verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Die reine 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure (86 mg, 0,172 mmol, 27 % Ausbeute) kann ebenfalls durch Umkristallisation aus Ethylacetat erhalten werden. MS (ES) : 501,1 ($M^+ + 1 - \text{HCl}$).

[0238] Die folgende Verbindung wird auf ähnliche Weise erhalten.

Beispiel 180

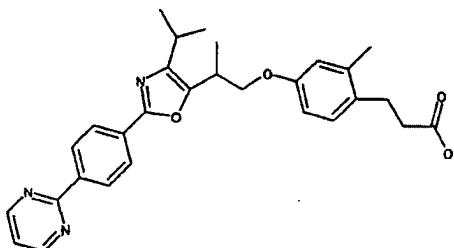
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-4-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure, HCl Salz



MS (ES) : 501,1 ($M^+ + 1 - \text{HCl}$).

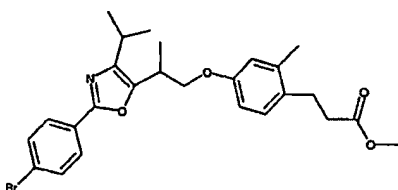
Beispiel 186

3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



Schritt A

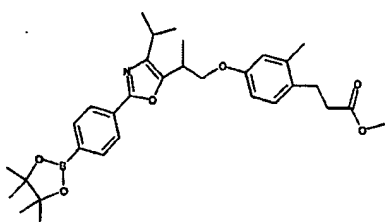
3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



[0239] Eine Lösung aus 2-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]propan-1-ol (225 mg, 0,694 mmol) und 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (190 mg, 0,972 mmol) in Toluol (15 ml) wird entgast und mit Stickstoff dreimal befüllt. Tributylphosphin (224 mg, 1,11 mmol) wird zu dem Reaktionsgemisch unter Stickstoff bei 0°C gegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (280 mg, 1,11 mmol). Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt, das Gemisch wird direkt auf eine Silicagelsäulenchromatographie mit 10–15 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (320 mg, 92 %) gegeben.

Schritt B

3-[4-(2-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}propoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester



[0240] Zu einer Lösung aus 3-(4-{2-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (0,871 g, 1,74 mmol) in DMSO (10 ml) werden Bis(pinacolato)dibor (0,663 g, 2,61 mmol) und KOAc (0,682 g, 6,96 mmol) gegeben. Die Suspension wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen und dann mit Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) behandelt. Das Gemisch wird dann gerührt und bei 85°C für 6 Stunden erhitzt. Die Reaktion wird mit Wasser (50 ml) gestoppt und mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung als gelbliches Öl (0,825 g, 87 %) gereinigt. MS (ES) : 548,3

Schritt C

3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

[0241] Eine

Lösung

aus

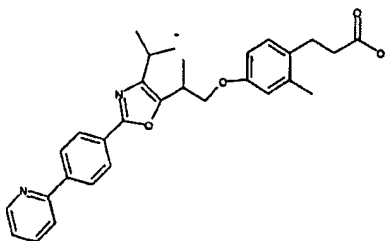
3-[4-(2-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}propoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester (91 mg, 0,166 mmol) in Toluol (4,0 ml) wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen. Hierzu werden Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), Na₂CO₃ (1,0 ml, 2,0 M), 2-Brompyrimidin (53 mg, 0,333 mmol) gegeben. Die entstehende Suspension wird gerührt und bei 90°C für 48 Stunden erhitzt. Diese wird dann konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 20–40°C EtOAc/Hexan unter Bildung des Pyrimidinzwischenprodukts gereinigt.

[0242] Das Pyrimidinzwischenprodukt wird in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) gelöst und mit NaOH (1,5 ml, 2,0 M) behandelt und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit HCl (5 N) auf pH = 6 neutralisiert und mit EtOAc (2 × 20 ml) behandelt und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit EtOAc/Hexan (HOAc (50/50/2) unter Bildung der Säure als weißer Feststoff (14 mg, 18 %) gereinigt. MS (ES): 486,2. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

[0243] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 187

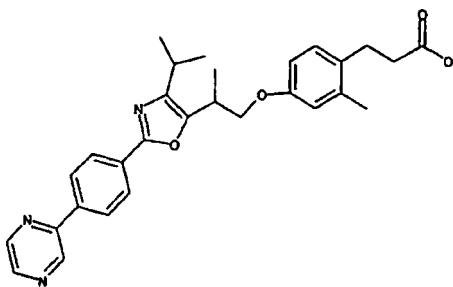
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 485,2. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 188

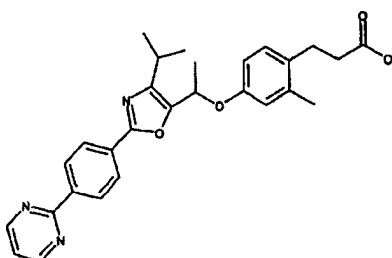
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 486,2. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

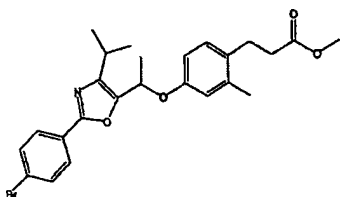
Beispiel 189

3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



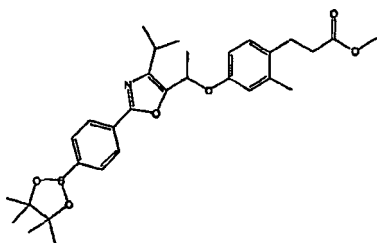
Schritt A

3-(4-{1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester



[0244] Eine Lösung aus 3-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (6,30 g, 32,1 mmol) und 1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethanol (9,05 g, 29,2 mmol) in Toluol (300 ml) wird dreimal entgast und mit Stickstoff gefüllt. Tributylphosphin (7,70 g, 38,1 mmol) wird unter Stickstoff bei 0°C zu dem Reaktionsgemisch gegeben, gefolgt von der Zugabe von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin (8,84 g, 35,0 mmol). Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt, das Gemisch wird direkt auf eine Silicagelsäulenchromatographie mit 10–15 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (11,8 g, 79 %) gegeben.

Schritt B



3-[4-(1-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}ethoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester

[0245] Zu einer Lösung aus 3-(4-{1-[2-(4-Bromphenyl)-4-isopropyl-oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäuremethylester (2,50 g, 5,14 mmol) in DMSO (50 ml) werden Bis(pinacolato)dibor (1,88 g, 7,40 mmol) und KOAc (1,94 g, 19,8 mmol) gegeben. Die Suspension wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen und dann mit Pd(dppf)Cl₂ (100 mg) behandelt. Das Gemisch wird dann gerührt und für 4 Stunden bei 85°C erhitzt. Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt und mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 10–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung als gelbes Öl (1,68 g, 61 %) gereinigt.

Schritt C

3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure

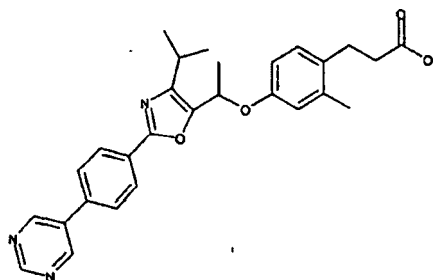
[0246] Eine Lösung aus 3-[4-(1-{4-Isopropyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)phenyl]oxazol-5-yl}ethoxy)-2-methylphenyl]propionsäuremethylester (130 mg, 0,250 mmol) in Toluol (3 ml) wird mit Stickstoffgas für 10 Minuten durchblasen. Hierzu werden Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), Na₂CO₃ (1,0 ml, 2,0 M), 2-Chlorpyrimidin (43 mg, 0,375 mmol) gegeben. Die entstehende Suspension wird gerührt und bei 100°C für 8 Stunden erhitzt und mit Wasser (1,0 ml) gestoppt. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄), konzentriert und auf einer Silicagelchromatographiesäule mit 20–50 % EtOAc/Hexan unter Bildung des Pyrimidinzwischenprodukts gereinigt.

[0247] Das Pyrimidinzwischenprodukt wird in MeOH (1,0 ml) und THF (0,5 ml) gelöst und mit NaOH (1,5 ml, 2,0 M) behandelt und bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit HCl (5 N) auf pH = 6 neutralisiert und mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Bestandteile werden getrocknet (Na₂SO₄) und unter Bildung der Säure als weißer Feststoff (3,0 mg, 2,5 %) konzentriert. MS (ES): 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

[0248] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 190

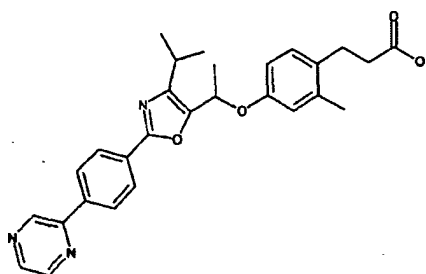
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-5-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 191

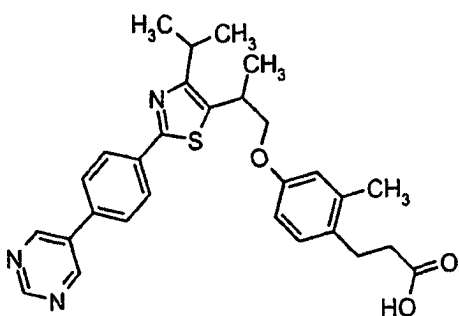
3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)oxazol-5-yl]ethoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES): 472,3. Die Struktur wird ebenfalls durch Protonen NMR bestätigt.

Beispiel 192

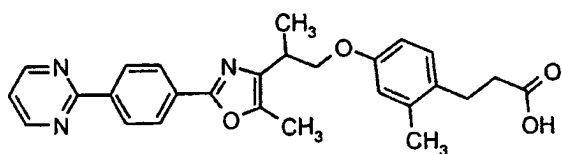
3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-pyrimidin-5-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}-2-methylphenyl)propionsäure



MS (ES) : 502,1 ($M^+ + 1$).

Beispiel 193

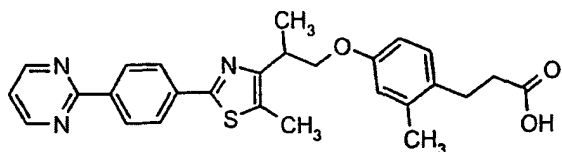
3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxyl}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 458,2 ($M^+ + 1$).

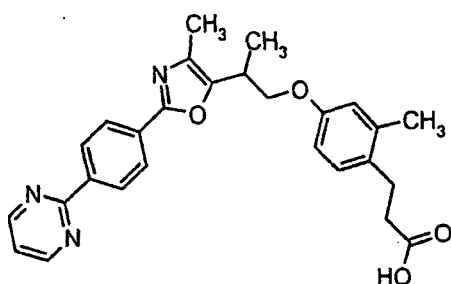
Beispiel 194

3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES): 447,0 ($M^+ + 1$).

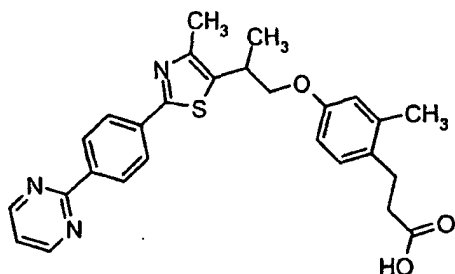
Beispiel 195

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

MS (ES): 458,3 ($M^+ + 1$).

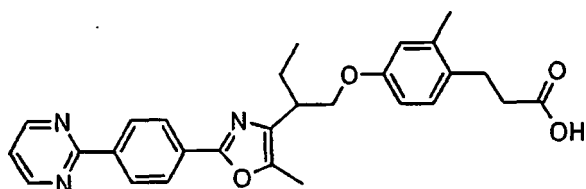
Beispiel 196

3-(2-Methyl-4-{2-[4-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-5-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

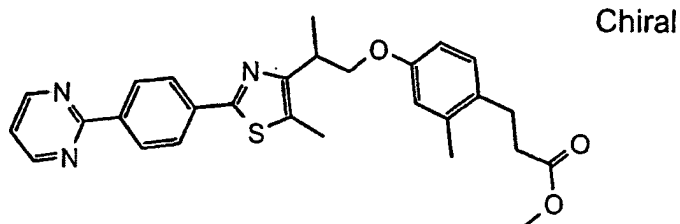
MS (ES) : 474,2 ($M^+ + 1$).

Beispiel 197

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

MS (ES): 472,3 ($M^+ + 1$).

Beispiel 198 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

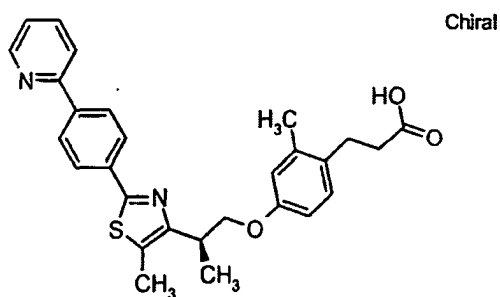


[0249] Der racemische 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäuremethylester wird auf einer Chiralpak AD Säule (4,6 × 250 mm) rückgelöst. Er wird mit 15 % 3 A in Heptan mit 0,2 % Dimethylethylamin bei 1 ml pro Minuten unter Detektion bei 300 nm eluiert und die Fraktionen werden unter Bildung des reinen Enantiomeresters (Isomer 1, 99,8 % ee, Isomer 2 97,8 % ee) konzentriert.

[0250] Die folgenden Verbindungen werden auf ähnliche Weise hergestellt:

Beispiel 199

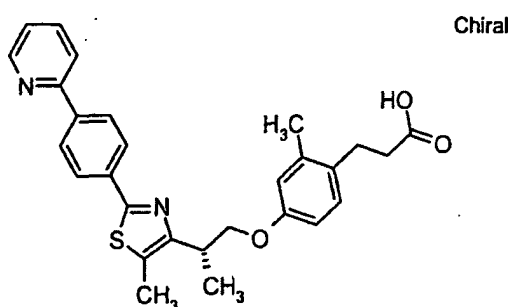
(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 473,2 ($M^+ + 1$).

Beispiel 200

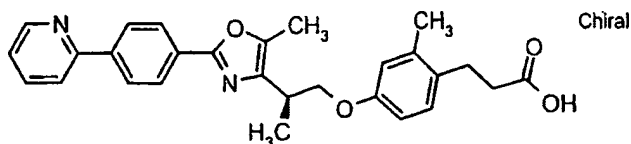
(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES) : 473,2 ($M^+ + 1$).

Beispiel 201

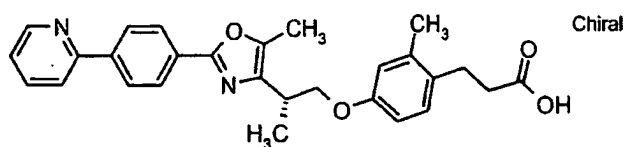
(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure



MS (ES): 457,3 ($M^+ + 1$).

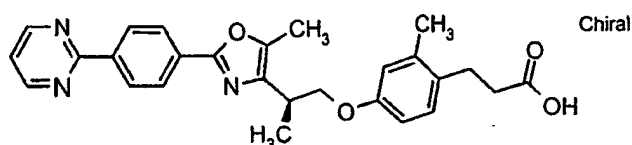
Beispiel 202

(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyridin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES) : 457,3 ($M^+ + 1$).

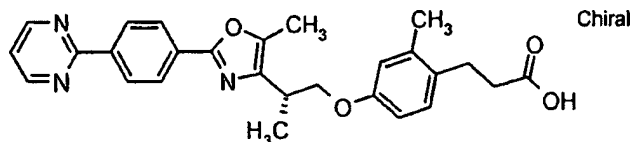
Beispiel 203

(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxyl}phenyl)propionsäure

MS (ES): 458,3 ($M^+ + 1$).

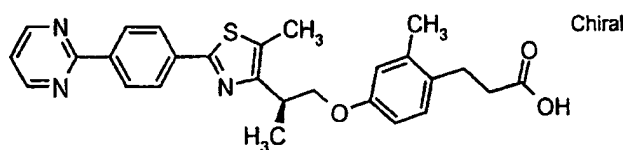
Beispiel 204

(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES): 458,3 ($M^+ + 1$).

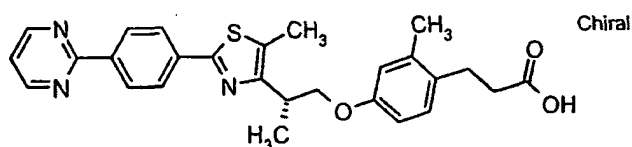
Beispiel 205

(R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)oxazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES) : 474,3 ($M^+ + 1$).

Beispiel 206

(S)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)thiazol-4-yl]propoxy}phenyl)propionsäure

MS (ES): 474,3 ($M^+ + 1$).

Biologische Tests

Bindungs- und Cotransfektionsstudien

[0251] Die in vitro Potenz der Verbindungen bei der Modulation von PPAR Rezeptoren wird durch die im folgenden detailliert beschriebenen Verfahren bestimmt. Die DNA-abhängige Bindung (ABCD Bindung) wird mittels der SPA Technologie mit PPAR Rezeptoren ausgeführt. Mit Tritium markierte PPAR selektive Agonisten werden als radioaktive Liganden zur Erzeugung von Verdrängungskurven und HK_{50} Werten mit erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Die Co-Transfektionstests werden in CV-1 Zellen ausgeführt. Das Reporterplasmid enthält einen AcylCoA Oxidase (AOX) PPRE und TK Promotor stromaufwärts der Luciferasereporter cDNA. Geeignete PPARs werden konstitutiv unter Verwendung von Plasmiden exprimiert, die den CMV Promotor enthalten. Für PPAR α ist die Beeinträchtigung durch endogenes PPAR γ in CV-1 Zellen ein Problem. Um eine solche Störung auszuschließen, wird ein chimäres GAL4 System verwendet, worin die DNA Bindedomäne des transfizierten PPAR durch die von GAL4 ersetzt ist und das GAL4 Reaktionselement anstelle von AOX PPRE verwendet wird. Die Cotransfektionseffizienz wird relativ zu den PPAR α Agonistreferenzmolekülen bestimmt. Die Wirksamkeiten werden durch eine computergesteuerte Anpassung an eine Konzentrations-Reaktions-Kurve oder in manchen Fällen bei einer einzelnen hohen Konzentration an Agonist (10 μ M) bestimmt. Diese Studien werden ausgeführt, um die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zu evaluieren, an verschiedene Kerntranskriptionsfaktoren zu binden und/oder diese zu aktivieren, insbesondere huPPAR α ("hu" steht für "human"). Diese Studien stellen in vitro Daten bereit, die die Wirksamkeit und Selektivität von erfindungsgemäßen Verbindungen betreffen. Ferner werden die Bindungs- und Cotransfektionsdaten für erfindungsgemäße Verbindungen mit entsprechenden Daten für Referenzverbindungen verglichen, die auf huPPAR α wirken. Die Bindungs- und Cotransfektionseffizienzwerte, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen und die erfindungsgemäßen Verbindungen gefunden werden, die zur Modulation eines PPAR alpha Rezeptors brauchbar sind, betragen jeweils ≤ 100 nM und ≥ 50 %.

Bindungstest

[0252] Die DNA-abhängige Bindung wird mittels Scintillations Proximity Assay (SPA) Technologie ausgeführt (Amersham Pharmacia Biotech). PPAR α , PPAR γ und PPAR δ Rezeptoren wie auch ihr Heterodimerpartner RXR α Rezeptor werden mittels eines Baculovirusexpressionssystems hergestellt. Biotinyliertes Oligonukleotid 5'-TAATGTAGGTAATAGTTC AATAGGTCAAAGGG-3' wird zur Bindung der Rezeptordimere an Yttriumsilicat-Streptavidin-beschichtete SPA Kügelchen verwendet. Der PPAR α markierte Ligand ist die 3H Referenz und die PPAR α und PPAR γ markierten Liganden sind die 3H Referenz mit jeweils 52 Ci/mmol und 90 Ci/mmol. Die Kompetitionsbindungsreaktionen werden in 10 mM HEPES pH 7,8, 80 mM KCl, 0,5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0,5 % CHAPS, 14 % Glycerin mittels jeweils 2,5 μ g an jeweils PPAR α , γ oder δ und RXR α Rezeptoren, 5 nM bis 10 μ M an Kompetitionsverbindungen und 30 000 cpm an entsprechend markiertem Liganden ausgeführt.

Co-Transfektionstest

[0253] Die Co-Transfektionstests werden in CV-1 Zellen mittels Calciumphosphatcopräzipitation ausgeführt, wie dies vorher beschrieben wurde (Berger et al., Steroid Biochem. Mol. Biol. 41: 733, 1992, Murkherjee et al., Nature 386: 407-410, 1997). Das Reporterplasmid enthält einen AcylCoA Oxidase (AOX) PPRE und TK Promotor stromaufwärts der Luciferasereporter cDNA. PPARs und RXR α werden konstitutiv mittels Plasmiden exprimiert, die den CMV Promotor enthalten. Für PPAR γ oder δ wird die Interferenz durch endogene PPARs in CV-1 Zellen durch die Verwendung eines chimären GAL4 Systems eliminiert, worin die DNA Bindedomäne des transfizierten PPAR γ oder δ durch die von GAL4 ersetzt ist und das GAL4 Reaktionselement anstelle des von AOX PPRE verwendet wird. CV-1 Zellen werden in T225 cm² Flaschen in DMEM mit 10 % fetalem Rinder Serum (FBS) transfiziert. Nach einer Inkubation über Nacht werden die transfizierten Zellen mit Trypsin behandelt und in Platten mit 96 Vertiefungen in DMEM Medien plattiert, die 10 % Aktivkohle-behandeltes FBS enthalten. Nach einer Inkubation für 6 Stunden werden die Zellen 0,1 nM bis 10 μ M an Testverbindungen ausgesetzt. Die Co-Transfektionseffizienz wird mittels Referenzverbindungen bestimmt. Die Verbindungen der Erfindung, die für den PPAR α selektiv sind, sind für PPAR γ gegenüber PPAR α und PPAR γ zumindest 10fach selektiver.

[0254] Evaluierung der Triglyceridreduktion und der HDL Erhöhung in transgenen HuapoAI Mäusen Es werden 17 unterschiedliche Studienreihen ausgeführt, um die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Spiegel von HDL und Triglyceride in humanen apoAI Mäusen zu evaluieren. Für jede getestete Verbindung werden 7 bis 8 Wochen alte männliche Mäuse, die für humanes apoAI Transgen sind (C57BL/6-tgn(apoa1)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) akklimatisiert und in individuellen Käfigen für 2 Wochen gehalten, wobei Standardnahrung (Purina 5001) und Wasser frei verfügbar sind. Nach der Akklima-

tisierung werden die Mäuse und die Nahrung gewogen und mit zufälliger Einteilung bezüglich dem Körpergewicht zu Testgruppen ($n = 5$) zugeordnet. Die Mäuse werden täglich durch eine orale Gabe für 8 Tage mittels einer gebogenen 29 Gauge, 1–1/2 Inch Futternadel (Popper & Sons) mit der Dosis versorgt. Der Träger für die Kontrollen, die Testverbindungen und die Positivkontrolle (Fenofibrat 100 mg/kg) ist 1 % Carboxymethylcellulose (G/V) mit 0,25 % Tween 80 (G/V). Alle Mäuse erhalten die Dosis täglich zwischen 6 und 8 a.m. mit einem Dosisvolumen von 0,2 ml. Vor dem Ende werden die Tiere und Nahrungen gewogen und die Körpergewichtsveränderung und der Nahrungskonsum werden berechnet. Drei Stunden nach der letzten Dosis werden die Mäuse mit CO₂ getötet und das Blut wird durch eine kardiale Punktion entnommen (0,5–1,0 ml). Nach der Tötung werden die Leber, das Herz und die epididymalen Fettpolster herausgeschnitten und gewogen. Das Blut kann gerinnen und das Serum wird vom Blut durch Zentrifugation abgetrennt.

[0255] Cholesterin und Triglyceride werden kolorimetrisch mittels kommerziell hergestellter Reagenzien gemessen (wie sie beispielsweise von Sigma Nr. 339–1000 und Roche Nr. 450061 jeweils für Triglyceride und Cholesterin verfügbar sind). Die Verfahren werden nach der veröffentlichten Arbeit modifiziert (M. W. McGowan et al., Clin. Chem. 29: 538–542, 1983, C.C. Allain et al., Clin. Chem. 20: 470–475, 1974). Im Handel erhältliche Standards jeweils für Triglyceride und Gesamtcholesterin, Kontrollplasma kommerzieller Qualität und Proben werden zweifach mittels 200 µl Reagenz gemessen. Ein zusätzliches Probenaliquot, das zu einer Vertiefung zugegeben wird, die 200 µl Wasser enthält, liefert den Nullwert für jede Probe. Die Platten werden bei Raumtemperatur auf einem Plattenschüttler inkubiert und die Absorption wird bei 500 nm und 540 nm jeweils für Gesamtcholesterin und Triglyceride ausgelesen. Die Werte für die Positivkontrolle liegen immer innerhalb des erwarteten Bereichs und der Variationskoeffizient für die Proben liegt unter 10 %. Alle Proben von einem Experiment werden gleichzeitig getestet, um die Variabilität zwischen den Tests zu minimieren.

[0256] Die Serumlipoproteine werden getrennt und das Cholesterin wird durch eine schnelle Proteinflüssigchromatographie (FPLC) quantifiziert, die an ein inline Detektionssystem angeschlossen ist. Die Proben werden auf eine Superose 6 HR Größenausschlusssäule (Amersham Pharmacia Biotech) aufgetragen und mit Phosphat-gepufferter, Kochsalz-EDTA mit 0,5 ml/min eluiert. Das Cholesterinreagenz (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) wird mit 0,16 ml/min mit dem Säuleneffluenten über ein T-Stück gemischt und das Gemisch wird durch einen 15 m × 0,5 mm aufgewickelten Röhrenreaktor gegeben, der in ein 37°C Wasserbad getaucht ist. Das in Gegenwart von Cholesterin gebildete gefärbte Produkt wird im Flusstrom bei 505 nm verfolgt und die Analogspannung des Monitors wird in ein Digitalsignal zur Sammlung und Analyse umgewandelt. Die der Veränderung der Cholesterinkonzentration entsprechende Spannungsänderung wird gegen die Zeit aufgetragen und die Fläche unter der Kurve, die der Flution von Lipoprotein sehr niedriger Dichte (VLDL), Lipoprotein niedriger Dichte (LDL) und Lipoprotein hoher Dichte (HDL) entspricht, wird mittels Perkin Elmer Turbochrome Software berechnet.

[0257] Die Triglyceridserumspiegel bei Mäusen, die mit einer erfindungsgemäßen Verbindung dosiert wurden, werden mit denen von Mäusen verglichen, die den Träger enthalten, um Verbindungen zu identifizieren, die zur Verringerung der Triglyceride besonders brauchbar sind. Im allgemeinen legt eine Verringerung des Triglycerids um mindestens 30 % (dreißig Prozent) im Vergleich zur Kontrolle nach einer 30 mg/kg Dosis nahe, dass eine Verbindung speziell zur Verringerung der Triglyceridspiegel brauchbar ist.

[0258] Die prozentuale Erhöhung der HDLc Serumspiegel bei Mäusen, die eine erfindungsgemäße Verbindung erhalten, wird mit Mäusen verglichen, die Träger erhalten, um erfindungsgemäße Verbindungen zu identifizieren, die zur Erhöhung der HDL Spiegel besonders brauchbar sein könnten. Im allgemeinen legt eine Erhöhung von HDLc von mindestens 25 % (fünfundzwanzig Prozent) nach einer 30 mg/kg Dosis nahe, dass eine Verbindung speziell zur Erhöhung der HDLc Spiegel brauchbar sein kann.

[0259] Es kann besonders erwünscht sein, Verbindungen der Erfindung auszuwählen, die sowohl die Triglyceridspiegel verringern als auch die HDLc Spiegel erhöhen. Jedoch können Verbindungen, die entweder die Triglyceridspiegel verringern oder die HDLc Spiegel erhöhen, ebenfalls erwünscht sein.

Evaluierung der Glucosespiegel in db/db Mäusen

[0260] Die Wirkungen der Verabreichung verschiedener Dosismengen von fünf verschiedenen Verbindungen der vorliegenden Erfindung und des PPAR γ Agonisten Rosiglitazon oder des PPAR α Agonisten Fenofibrat und der Kontrolle an männliche db/db Mäuse auf die Plasmaglukose werden untersucht.

[0261] Fünf Wochen alte männliche diabetische (db/db) Mäuse [beispielsweise C57B1 Ks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] oder schlanke Geschwister aus demselben Wurf (db+) werden mit 6 pro

Käfig mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Nach einer Akklimatisierungsperiode von 2 Wochen werden die Tiere einzeln durch Ohrmarken identifiziert, gewogen und es wird über die Schwanzvene Blut zur Bestimmung der anfänglichen Glucosespiegel entnommen. Das Blut (100 µl) wird aus nicht nüchternen Tieren entnommen, indem jede Maus in ein Handtuch gewickelt wird, die Schwanzspitze mit einem Skalpell abgeschnitten wird und das Blut aus dem Schwanz in ein heparinisiertes Kapillarröhrchen gemolken wird. Die Probe wird in einen heparinisierten Mikrobehalter mit einem Gelseparator entleert und auf Eis gehalten. Das Plasma wird nach der Zentrifugation bei 4°C erhalten und die Glucose wird sofort gemessen. Das verbleibende Plasma wird bis zur Vollständigkeit des Experiments eingefroren und die Glucose und Triglyceride werden in allen Proben gemessen. Die Tiere werden basierend auf den anfänglichen Glucosespiegeln und der Körpergewichte gruppiert. Mit Beginn des folgenden Morgens erhalten die Mäuse tägliche Dosen durch eine orale Gabe für 7 Tage. Die Behandlungen bestehen aus Testverbindungen (30 mg/kg), einem Positivkontrollmittel (30 mg/kg) oder einem Träger [1 % Carboxymethylcellulose (G/V)/0,25 % Tween 80 (G/V): 0,3 ml/Maus]. Am Tag 7 werden die Mäuse gewogen und es wird Blut (Schwanzvene) etwa 3 Stunden nach der Dosierung entnommen. 24 Stunden nach der 7. Dosis (das heißt am Tag 8) wird bei den Tieren erneut Blut entnommen (Schwanzvene). Die Proben werden aus Tieren bei Bewusstsein an den Tagen 0, 7 und 8 auf Glucose untersucht. 24 Stunden nach der Blutentnahme werden die Tiere gewogen und erhalten zum letzten Mal eine Dosis. 3 Stunden nach der Dosierung am Tag 8 werden die Tiere durch Isofluraninhalation betäubt und es wird Blut durch eine kardiale Punktion entnommen (0,5 bis 0,7 ml). Das Vollblut wird in Seruntrennröhrchen überführt, auf Eis gekühlt und kann gerinnen. Das Serum wird nach einer Zentrifugation bei 4°C erhalten und bis zur Analyse weiterer Verbindungsmengen eingefroren. Nach dem Töten durch Enthauptung werden die Leber, das Herz und die epididymalen Fettpolster entnommen und gewogen.

[0262] Die Glucose wird colorimetrisch mittels im Handel erhältlicher Reagenzien gemessen. Gemäß den Herstellern werden die Verfahren aus veröffentlichten Arbeiten modifiziert (M.W. McGowan, J.D. Artiss, D.R. Strandbergh und B. Zak, Clin. Chem., 20: 470–475 (1974) und A. Keston, Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956) und hängen von der Freisetzung eines Mols Wasserstoffperoxid für jedes Mol Analyt ab, die mit einer zuerst von Trinder (P. Trinder, Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative Oxygen acceptor, Ann. Clin. Biochem., 6: 24 (1969)) beschriebenen Farbreaktion gekoppelt ist. Die Absorption des gebildeten Farbstoffs hängt linear mit dem Analyt in der Probe ab. Die Tests werden weiter zur Verwendung in einem Format mit 96 Vertiefungen modifiziert. Der im Handel erhältliche Standard für Glucose, das im Handel erhältliche Qualitätskontrollplasma und die Proben (2 oder 5 µl/Vertiefung) werden zweifach mittels 200 µl Reagenz gemessen. Ein zusätzliches Aliquot an Probe, das in eine dritte Vertiefung pipettiert wird und mit 200 µl Wasser verdünnt wird, ergibt für jede Probe einen Nullwert. Die Platten werden bei Raumtemperatur für 18 Minuten für Glucose auf einem Plattenschüttler (DPC Micormix 5) inkubiert und bei 500 nm auf einem Plattenlesegerät ausgelesen. Die Probenabsorption wird mit einer Standardkurve verglichen (100 bis 800 für Glucose). Die Werte für die Qualitätskontrollprobe liegen konsistent im erwarteten Bereich und der Variationskoeffizient für die Proben liegt unter 10 %. Alle Proben aus einem Experiment werden zur selben Zeit getestet, um die Variabilität zwischen den Tests zu minimieren.

[0263] Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung signifikant die Glucosespiegel des db/db Mausplasmas verringern, während sie zu Körpergewichtszunahmen führen, die im allgemeinen geringer sind, als sie für Rosiglitazon beobachtet werden.

Evaluierung der Effekte der erfindungsgemäßen Verbindungen auf das Körpergewicht, die Fettmasse, die Glucose- und Insulinspiegel der A^y Maus

Weibliche A^y Maus

[0264] Weibliche A^y Mäuse befinden sich in Einzelkäfigen, werden unter Standardbedingungen gehalten (22°C, 12 h Licht : Dunkel-Zyklus) und haben freien Zugang zu Futter und Wasser während der Dauer der Studie. Im Alter von 20 Wochen werden die Mäuse zufällig zu Trägerkontrolle und Behandlungsgruppen basierend auf dem Körpergewicht und dem Körperfettgehalt zugeordnet, wie dies durch DEXA Scanning (N = 6) ermittelt wird. Die Mäuse erhalten dann eine Dosis über eine orale Gabe entweder mit Träger oder einer erfindungsgemäßen Verbindung (50 mg/kg) 1 Stunde nach der Initiation des Lichtcyclus (beispielsweise etwa 7 am) für 18 Tage. Die Körpergewichte werden täglich während der Studie gemessen. Am Tag 14 werden die Mäuse in individuellen metabolischen Kammern für eine indirekte kalorimetrische Untersuchung des Energieverbrauchs und der Brennstoffverwertung gehalten. Am Tag 18 werden sie erneut einem DEXA Scanning für die Messung der Körperzusammensetzung nach der Behandlung unterzogen.

[0265] Die Ergebnisse der p.o. Dosierung der Verbindung für 18 Tage auf Körpergewicht, Fettmasse und Muskelmasse werden evaluiert und legen nahe, welche erfindungsgemäßen Verbindungen speziell zur Aufrechterhaltung des gewünschten Gewichts und/oder zur Umwandlung von Fettmasse zu gewünschter Muskelmasse brauchbar sind.

[0266] Indirekte kalorimetrische Messungen zeigen eine signifikante Verringerung im respiratorischen Quotienten (RQ) bei behandelten Tieren während dem Dunkelzyklus [$0,864 \pm 0,013$ (Kontrolle) gegenüber $0,803 \pm 0,007$ (Behandelt), $p < 0,001$]. Diese Verringerung im RQ deutet einen erhöhten Verbrauch von Fett während dem aktiven Zyklus (im Dunkeln) der Tiere an. Zusätzlich zeigen behandelte Tiere signifikant höhere Raten an Energieverbrauch als Kontrolltiere (jeweils $17,40 \pm 0,49$ gegenüber $13,62 \pm 0,26$ kcal/kg/h).

Männliche KK/A^y Mäuse

[0267] Männliche KK/A^y Mäuse befinden sich in Einzelkäfigen, werden unter Standardbedingungen (22°C, 12 h Licht : Dunkel-Zyklus) gehalten und haben während der Studie freien Zugang zu Wasser und Futter. Im Alter von 22 Wochen werden die Mäuse zufällig Trägerkontrollen und Behandlungsgruppen basierend auf den Plasmaglucoosespiegeln zugeordnet. Die Mäuse erhalten dann eine Dosis über die orale Gabe mit entweder Träger oder einer erfindungsgemäßen Verbindung (30 mg/kg) 1 Stunde nach der Initiation des Lichtzyklus (7 a.m.) für 14 Tage. Die Spiegel der Plasmaglukose, der Triglyceride und des Insulins werden am Tag 14 untersucht.

[0268] Die Ergebnisse der p.o. Dosierung der Verbindung für 14 Tage auf die Plasmaglukose, die Triglyceride und das Insulin werden evaluiert, um die erfindungsgemäßen Verbindungen zu identifizieren, die speziell erwünscht sind.

Verfahren zur Ermittlung des verringernden Effekts auf LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglyceride

[0269] Männliche Syrische Hamster (Harlan Sprague Dawley), die 80–120 g wiegen, werden für 2 bis 3 Wochen auf eine hochfette, Cholesterin-reiche Nahrung für 2 bis 3 Wochen vor der Verwendung gesetzt. Futter und Wasser werden zur freien Verfügung während des Verlaufs des Experiments bereitgestellt. Unter diesen Bedingungen werden die Hamster hypercholesterinämisch und zeigen Plasmacholesterinspiegel zwischen 180–280 mg/dl. (Hamster, die mit normaler Nahrung gefüttert werden, haben Gesamtcholesterinspiegel von 100–150 mg/dl.) Hamster mit hohem Plasmacholesterin (180 mg/dl und darüber) werden zufällig in Behandlungsgruppen basierend auf dem Gesamtcholesterinspiegel mittels des GroupOptimizeV211.xls Programms eingeteilt.

[0270] Eine erfindungsgemäße Verbindung wird in einem wässrigen Träger (enthält CMC mit Tween 80) so gelöst, dass jeder Hamster einmal am Tag etwa 1 ml der Lösung durch eine orale Gabe in Dosierungen von 3 und 30 mg/kg Körpergewicht erhält. Fenofibrat (Sigma Chemical, das als Suspension im selben Träger hergestellt wird) wird als bekannte alpha-Agonistkontrolle mit einer Dosis von 200 mg/kg verabreicht und die Nullkontrolle ist Träger alleine. Die Dosierung wird täglich im frühen Morgen für 14 Tage ausgeführt.

Quantifizierung der Plasmalipide:

[0271] Am letzten Tag des Tests wird von den Hamstern Blut (400 µl) aus dem suborbitalen Sinus unter Isoflurananästhesie 2 Stunden nach der Dosierung entnommen. Die Blutproben werden in heparinisierten Mikrozentrifugenröhrchen gesammelt und in einem Eisbad gekühlt. Die Plasmaproben werden aus den Blutzellen durch kurze Zentrifugation getrennt. Das Gesamtcholesterin und die Triglyceride werden durch enzymatische Tests bestimmt, die automatisch im Monarch Gerät (Instrumentation Laboratory) gemäß dem Verfahren des Herstellers ausgeführt werden. Die Plasmalipoproteine (VLDL, LDL und HDL) werden durch die Injektion von 25 µl der gepoolten Plasmaproben in ein FPLC System aufgetrennt, das mit Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung bei 0,5 ml/min über eine Superose 6 HR 10/30 Säule (Pharmacia) eluiert wird, die bei Raumtemperatur gehalten wird. Die Detektion und Charakterisierung der isolierten Plasmalipide wird durch eine Nachsäuleninkubation des Effluents mit einem Cholesterin/HP Reagenz (beispielsweise Roche Lab System, infundiert mit 0,12 ml/min) in einer aufgewickelten Reaktionsspirale erreicht, die bei 37°C gehalten wird. Die Intensität der gebildeten Farbe ist proportional zur Cholesterinkonzentration und wird photometrisch bei 505 nm gemessen.

[0272] Der Effekt der Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung für 14 Tage wird für die prozentuale Reduktion des LDL Spiegels in Bezug auf die Trägergruppe untersucht. Die LDL-verringende Wirksamkeit ist bei bestimmten erfindungsgemäßen Verbindungen deutlich stärker als die von Fenofibrat. Die erfindungs-

gemäßen Verbindungen, die LDL mindestens zu 30 % (dreißig Prozent) im Vergleich zum Träger verringern, sind besonders erwünscht.

[0273] Die verringernden Effekte auf Gesamtcholesterin und Triglyceride einer erfindungsgemäßen Verbindung werden ebenfalls untersucht. Die Daten zur Reduktion in den Spiegeln für Gesamtcholesterin und Triglyceridspiegel nach der Behandlung mit einer erfindungsgemäßen Verbindung für 14 Tage werden mit dem Träger verglichen, um Verbindungen vorzuschlagen, die besonders erwünscht sind.

Verfahren zur Ermittlung des Fibrinogen-verringenden Effekts der PPAR• Modulatoren

Zucker-Fettrattenmodell:

[0274] Die Lebensphase der Studie über den Fibrinogen-verringenden Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen ist Teil der Lebensphaseverfahren für die antidiabetischen Studien derselben Verbindungen. Am letzten Tag (Tag 14) der Behandlungsperiode mit den unter Operationsbetäubung gesetzten Tieren werden ~3 ml Blut durch eine kardiale Punktion in eine Spritze entnommen, die Citratpuffer enthält. Die Blutprobe wird gekühlt und bei 4°C zur Isolierung des Plasmas zentrifugiert, das vor dem Fibrinogentest bei -70°C gelagert wird.

Quantifizierung von Fibrinogen im Rattenplasma:

[0275] Die Fibrinogenspiegel im Rattenplasma werden mittels eines im Handel erhältlichen Systems gemäß den Angaben des Herstellers quantifiziert, das aus einem Koagulationsinstrument besteht. Im wesentlichen werden 100 µl Plasma aus jeder Probe entnommen und es wird eine 1/20 Verdünnung mit Puffer hergestellt. Das verdünnte Plasma wird für 240 Sekunden bei 37°C inkubiert. 50 µl Gerinnungsreagenzthrombinlösung (bereitgestellt durch den Gerätehersteller in einer Standardkonzentration) werden dann zugegeben. Das Instrument verfolgt die Gerinnungszeit, eine Funktion der Fibrinogenkonzentration, die in Bezug auf die Standardproben quantifiziert wird.

Ergebnisse:

[0276] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Verringerung der Fibrinogenspiegel in vivo fähig. Verbindungen, die Fibrinogenspiegel stärker verringern als Träger, sind besonders erwünscht.

[0277] Cholesterin- und Triglycerid-verringende Effekte der erfindungsgemäßen Verbindungen werden ebenfalls in Zuckerratten hervorgerufen.

Verfahren zur Ermittlung der Anti-Körpergewichtszunahme- und Antiappetiteffekte der erfindungsgemäßen Verbindungen

14 Tage Studie in Zucker Fettrattenmodell¹ oder ZDF Rattenmodell²:

[0278] Nicht-diabetische, männliche Zucker Fettratten (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) oder männliche ZDF Ratten (Genetic Models, Inc. Indianapolis, IN) vergleichbaren Alters und Gewichts werden für 1 Woche vor der Behandlung akklimatisiert. Die Ratten werden auf normaler Nahrung gehalten und Wasser ist während dem Verlauf des Experiments frei verfügbar.

[0279] Die Testverbindungen werden in einem wässrigen Träger so gelöst, dass jede Ratte einmal am Tag etwa 1 ml der Lösung und eine Verabreichung in Dosen von 0,1, 0,3, 1 und 3 mg/kg Körpergewicht erhält. Fenofibrat (Sigma Chemical, hergestellt als Suspension im selben Träger), ein bekannter α -Agonist, das in Dosen von 300 mg/kg verabreicht wird, und der Träger sind Kontrollen. Die Dosierung wird täglich am frühen Morgen für 14 Tage ausgeführt. Über den Verlauf des Experiments werden Körpergewicht und Nahrungskonsum verfolgt.

[0280] Unter Verwendung dieses Tests können die erfindungsgemäßen Verbindungen zu einer signifikanten Gewichtsreduktion führen.

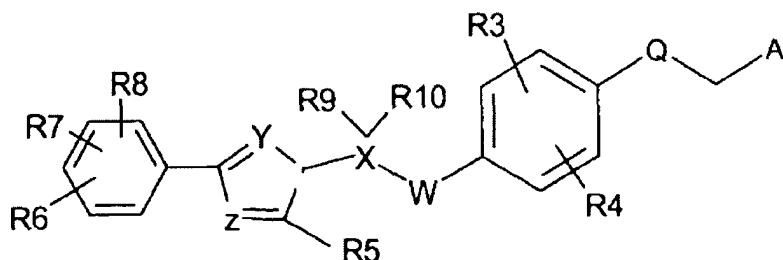
Äquivalente:

[0281] Während die Erfindung in Bezug auf die bevorzugten Ausführungsformen hiervon veranschaulicht und

beschrieben wurde, ist es für den Fachmann verständlich, dass verschiedene Veränderungen bezüglich Form und Details hierin vorgenommen werden können, ohne sich vom Umfang der Erfindung zu entfernen, der durch die Patentansprüche umfasst wird.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und pharmazeutisch akzeptable Salze hiervon, worin

(a) R3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen und (C₁-C₆)-Alkoxy, und R4 für Methyl steht,

(b) R5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, substituiertem Aryl(C₀-C₄)-alkyl, substituiertem Aryloxy(C₀-C₄)-alkyl, substituiertem Arylthio(C₀-C₄)-alkyl, unsubstituiertem Aryl(C₀-C₄)-alkyl, unsubstituiertem Aryloxy(C₀-C₄)-alkyl und unsubstituiertem Arylthio(C₀-C₄)-alkyl,

(c) R6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Trihalogenmethyl, -C(O)(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)N(C₁-C₆)-Alkyl, -O-(C₁-C₂)-Alkyl-CO₂H, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, (C₅-C₆)-Heterocyclyl,

(d) R7 und R8 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus Wasserstoff, CF₃ und (C₁-C₄)-Alkyl,

(e) R9 aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus (C₁-C₅)-Alkenyl, unsubstituiertem Aryl(C₀-C₃)-alkyl, substituiertem Aryl(C₀-C₃)-alkyl, substituiertem Arylthio(C₁-C₂)-alkyl, unsubstituiertem Arylthio(C₁-C₂)-alkyl, substituiertem Aryloxy(C₁-C₂)-alkyl, unsubstituiertem Aryloxy(C₁-C₂)-alkyl und (C₁-C₅)-Alkyl,

(f) R10 für Wasserstoff steht,

(g) Q aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O und C,

(h) W aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O, S und SO₂,

(i) X aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus CH, CH₂CH und CHCH₂,

(j) Y und Z jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus O, N und S, worin wenigstens einer der Substituenten Y und Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus O und S,

(k) A eine funktionelle Gruppe ist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Carboxyl, (C₁-C₃)-Alkyl-nitril, Carboxamid und (CH₂)_nCOOR₁₉,

(l) n für 0, 1, 2 oder 3 steht, und

(m) R₁₉ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, optional substituiertem (C₁-C₄)-Alkyl und optional substituiertem Arylmethyl, mit der weiteren Maßgabe, dass R9 für Benzyl steht, falls Q für O steht und R5 für Methyl steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin W für O steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin W für S steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin Q für O steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin Q für C steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R3 für Methyl steht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin X für C steht.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin X für CH₂C steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R9 für (C₁-C₃)-Alkyl steht.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R9 für Benzyl steht.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin Z für N steht.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin Z für O steht.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin Z für O steht.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin Z für S steht.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin R₅ für (C₂-C₄)-Alkyl steht.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, worin R₆ aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus -C(O)(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₂)-Alkyl-CO₂H, -C(O)N(C₁-C₆)-Alkyl, Morpholinyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyloxy, Pyridinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder 16, worin R₅ für Methyl steht.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, worin R₆ für CF₃ steht.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, worin A für COOH steht.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, worin die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus

(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenylethylsulfanyl}-phenoxy)essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)propionsäure,
 (4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-phenyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)essigsäure,
 (4-{1-[4-(3,5-Bistrifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(4-{1-[4-(3,5-Bistrifluormethylphenoxy)methyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-4-yl]-propylsulfanyl}-phenyl)propionsäure,
 (4-{1R-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1S-[4-[2-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-ethyl]-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1S-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenoxy)-essigsäure,
 (2-Methyl-4-{1R-[4-phenethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,

(R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (R)-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-essigsäure,
 (S)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (S)-3-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(4-{1-[4-(2-Chlor-6-fluorphenoxymethyl)-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (S)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (R)-(2-Methyl-4-{1-[4-phenylsulfanylmethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-phenoxy)-essigsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 (S)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1R-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 (4-{1S-[4-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethylsulfanyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1S-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1R-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-2-phenylethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-essigsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-but-3-enyloxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-pentyloxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-tert-Butyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{2-[4-Isopropyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 (R)-3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(2-Methyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-oxazol-5-yl]-butoxy}-phenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[2-(3-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[2-(4-Cyclopentyloxyphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-piperidin-1-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(3-morpholin-4-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure,
 3-(4-{1-[4-Isopropyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-oxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure und
 3-(4-{1-[2-(4-Hexylcarbamoylphenyl)-4-isopropylloxazol-5-yl]-ethoxy}-2-methylphenyl)-propionsäure.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin die Verbindung die Konformation S hat.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, worin die Verbindung die Konformation R hat.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22.

24. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Verwendung als ein Pharmazeutikum.

25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Diabetes mellitus bei einem Säuger.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Syndrom X bei einem Säuger.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Atherosklerose bei einem Säuger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen