



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 19 080 T2** 2009.01.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 513 796 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 229/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 19 080.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/06417**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 735 642.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/000785**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.06.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.12.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2009**

(30) Unionspriorität:

0214139 19.06.2002 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DODIC, Nerina, Les Ulis, FR; DUMAITRE, Bernard
Andre, Les Ulis, FR; GELLIBERT, Françoise
Jeanne, Les Ulis, FR; SIERRA, Michael Lawrence,
Les Ulis, FR**

(54) Bezeichnung: **PHENYLOXYALKANSÄURE-DERIVATE ALS HPPAR AKTIVATORE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als 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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte neuartige Verbindungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die menschliche Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren ("hPPARs") aktivieren. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, die nützlich für die Prävention oder Behandlung von PPAR-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen sind.

[0002] Es wurden verschiedene unabhängige Risikofaktoren mit kardiovaskulärer Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Diese beinhalten Bluthochdruck, erhöhte Fibrinogenspiegel, hohe Spiegel an Triglyceriden, erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhtes Gesamtcholesterin und niedrige Spiegel von HDL-Cholesterin. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ("Statine") sind zur Behandlung von Zuständen, die durch hohe LDL-c-Spiegel charakterisiert werden, nützlich. Es wurde gezeigt, daß die Senkung von LDL-c nicht ausreicht, um das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung bei einigen Patienten zu reduzieren, insbesondere bei denjenigen mit normalen LDL-c-Spiegeln. Dieser Populationspool wird durch den unabhängigen Risikofaktor niedriges HDL identifiziert. Das gesteigerte Risiko von kardiovaskulärer Erkrankung, das mit niedrigen HDL-c-Spiegeln im Zusammenhang steht, wurde bisher nicht völlig erfolgreich durch medikamentöse Therapie angegangen (sprich zur Zeit gibt es keine Medikamente auf dem Markt, die zur Erhöhung von HDL-c nützlich sind). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53–70).

[0003] Syndrom X (einschließlich metabolischem Syndrom) ist locker als eine Ansammlung von Anomalien, einschließlich Hyperinsulinämie, Adipositas, erhöhten Spiegeln von Triglyceriden, Harnsäure, Fibrinogen, kleinen dichten LDL-Partikeln und Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1) und erniedrigten Spiegeln von HDL-c definiert.

[0004] NIDDM wird als Insulin-Resistenz beschrieben, welche wiederum eine anomale Glucose-Ausschüttung und eine Abnahme in der Glucose-Aufnahme durch den Skelettmuskel hervorruft. Diese Faktoren führen allmählich zur gestörten Glucosetoleranz (IGT) und Hyperinsulinämie.

[0005] Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind seltene Rezeptoren, die zur der Steroid/Retinoid-Rezeptorüberfamilie von Ligand-aktivierten Transkriptionsfaktoren gehören. Siehe zum Beispiel Willson, T. M. und Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol. 1, S. 235–241 (1997) und Willson T. M. et al., J. Med. Chem. 43, S. 527–549 (2000). Die Bindung von Agonist-Liganden an den Rezeptor führt zu Veränderungen in den Expressionsspiegeln von mRNAs, die durch PPAR-Zielgene codiert werden.

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

[0007] Es wurde nun berichtet, daß die Thiazolidindion-Klasse von Medikamenten wirksame und selektive Aktivatoren von PPAR-gamma sind und direkt an PPAR-gamma-Rezeptor binden (J. M. Lehmann et al., J. Biol. Chem. 12953–12956, 270 (1995)), was einen Beweis dafür liefert, daß PPAR-gamma ein mögliches Ziel für die therapeutischen Wirkungen der Thiazolidindione ist.

[0008] Von Aktivatoren des nukleären Rezeptor PPAR γ , zum Beispiel Rosiglitazon, wurde in der Klinik gezeigt, daß sie die Insulinwirkung steigern, Serumglucose reduzieren und geringe, aber signifikante Effekte auf die Reduktion von Serumtriglycerid-Spiegeln bei Patienten mit Typ II-Diabetes haben. Siehe zum Beispiel D. E. Kelly et al., Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 90–96, 5(2) (1998); M. D. Johnson et al., Ann. Pharmacother., 337–348, 32(3), (1997); und M. Leutenegger et al., Curr. her. Res., 403–416, 58(7), (1997).

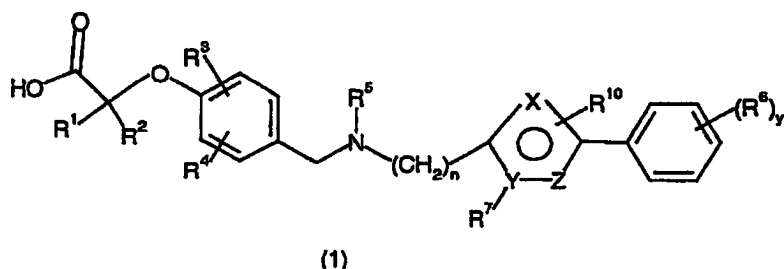
[0009] Der Mechanismus für diesen Triglycerid senkenden Effekt scheint eine hauptsächlich gesteigerte Clearance von Lipoproteinen mit sehr geringer Dichte (VLDL) durch Induktion der Lipoproteinlipase (LPL)-Genexpression zu sein. Siehe zum Beispiel B. Staels et al., Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol., 1756–1764, 17(9), (1997).

[0010] Fibrate sind eine Medikamentenklasse, die die Serumtriglyceride um 20–50% senken, LDLc um

10–15% senken, die LDL-Teilchengröße von dem atherogeneren LDL mit geringer Dichte zu normaler Dichte verschieben und HDLc um 10–15% steigern könnte. Experimentelle Beweise weisen darauf hin, daß die Wirkungen von Fibraten auf Serumlipide durch die Aktivierung von PPAR α vermittelt werden. Siehe zum Beispiel B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1–14 (3(1), (1997). Die Aktivierung von PPAR α resultiert in der Transkription von Enzymen, die den Fettsäurekatabolismus steigern und die de-novo Synthese von Fettsäuren in der Leber senken, was zu gesenkter Triglycerid-Synthese und VLDL-Produkten/Sekretion führt. Zusätzlich senkt die PPAR α -Aktivierung die Produktion von apoC-III. Die Reduktion in apoC-III, einem Inhibitor, der LDL-Aktivität, steigert die Clearance von VLDL. Siehe zum Beispiel J. Auwerx et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel.), S. 29–37, 124 (Suppl.), (1996).

[0011] Bestimmte Verbindungen, die mit einem oder mehreren der PPARs in Wechselwirkung stehen und sie aktivieren, wurden in die Regulation von Triglyceriden und Cholesterinspiegeln in Tiermodellen impliziert. Siehe zum Beispiel US-Patente 5,847,008 (Doebber et al.) und 5,859,051 (Adams et al.) und PCT-Veröffentlichungen WO 97/28149 (Leibowitz et al.), WO 99/04815 (Shimokawa et al.) und WO 01/00603 (Glaxo). In einem kürzlichen Bericht (Berger et al., J. Biol. Chem. 1989), Bd. 274, S. 6718–6725) wurde dargelegt, daß PPAR-delta-Aktivierung nicht die Glucose- oder Triglyceridspiegel zu modulieren scheint.

[0012] Beschrieben wird eine Verbindung der Formel (1) und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate und hydrolysierbare Ester davon.



worin:

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

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

n 0 oder 1 ist;

mindestens eines aus X, Z und Y ein Heteroatom darstellt, ausgewählt aus O, S oder N;

jedes R⁶ unabhängig C₁₋₃-Alkyl, CF₃, OCH₃, OCF₃ oder Halogen ist;

y 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R⁷ H, CF₃, C₁₋₆-Alkyl (wahlweise substituiert durch Phenyl, worin das Phenyl wahlweise durch -O-C₁₋₃-Alkyl substituiert ist) oder C₁₋₆-Alkenyl ist, unter der Maßgabe, daß wenn Z S oder O ist, R⁷ H ist;

R¹⁰ H oder C₁₋₆-Alkyl ist;

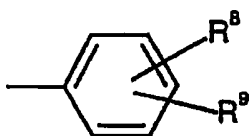
R⁵ H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl, -O-C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy (von denen jedes wahlweise durch ein oder mehrere Halogene substituiert sein kann) oder eine Gruppe -CH₂-D ist,

worin D ist



worin P O, N oder S darstellt (beachte, daß wenn P N ist, die dargestellte Bindung an dem Stickstoff in dem Ring wie auch an irgendeinen der Kohlenstoffe in dem Ring angebracht sein kann);

oder



worin R⁸ und R⁹ unabhängig H, Halogen, C₁₋₆-Alkyl oder -OC₁₋₆-Alkyl darstellen.

[0013] Bei einem anderen Aspekt offenbart die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorliegenden Verbindung für die Herstellung eines Medikamentes zur Verhinderung oder Behandlung einer Erkrankung oder ei-

nes Zustandes, die/der durch ein oder mehrere mögliche PPARalpha, -gamma oder -delta ("hPPARs") vermittelt wird, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung dieser Erfindung. hPPAR-vermittelte Erkrankungen oder Zustände beinhalten Dyslipidämie, einschließlich assoziierter diabetischer Dyslipidämie und gemischter Dyslipidämie, Syndrom X (wie in dieser Anmeldung definiert, umfaßt dies das metabolische Syndrom), Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Atherosklerose, Arteriosklerose und Hypertriglyceridämie, Typ II-Diabetes mellitus, Typ 1-Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Entzündung, epitheliale hyperproliferative Erkrankungen, einschließlich Ekzem und Psoriasis, und Zustände, die mit der Lunge und dem Darm und der Regulation von Appetit und Nahrungsmittelaufnahme bei Individuen in Zusammenhang stehen, die an Störungen wie Adipositas, Anorexia bulimia und Anorexia nervosa, Krebs, Alzheimer-Erkrankung oder anderen kognitiven Störungen leiden. Insbesondere sind die Verbindungen dieser Erfindung nützlich bei der Behandlung oder Verhinderung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen und Zuständen, einschließlich Atherosklerose, Arteriosklerose, Hypertriglyceridämie und gemischter Dyslipidämie.

[0014] Bei einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, umfassend eine Verbindung der Erfindung, vorzugsweise in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger.

[0015] Bei einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Erfindung für die Verwendung bei der Therapie und insbesondere in der menschlichen Medizin bereit.

[0016] Bei einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung einer hPPAR-vermittelten Erkrankung oder eines Zustandes bereit.

[0017] Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung der Erfindung" eine Verbindung, wie sie in Anspruch 1 beansprucht wird, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat oder einen hydrolysierbaren Ester davon.

[0018] Während hydrolysierbare Ester in den Umfang dieser Erfindung mit eingeschlossen sind, werden Säuren bevorzugt, da die Daten nahelegen, daß während die Ester nützliche Verbindungen sind, es tatsächlich die Säuren sein könnten, zu denen sie hydrolysieren, die die aktiven Verbindungen sind. Ester, die einfach hydrolysieren, können die Carbonsäuren unter den Assay-Bedingungen oder in vivo herstellen. Im allgemeinen ist die Carbonsäure sowohl in den Bindungs- wie auch in transienten Transfektions-Assays aktiv, während der Ester normalerweise nicht gut bindet, aber in dem transienten Transfektionsassay, vermutlich aufgrund von Hydrolyse, aktiv ist. Bevorzugte hydrolysierbare Ester sind C₁₋₆-Alkylester, worin die Alkyl-Gruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Methyl- oder Ethylester werden mehr bevorzugt.

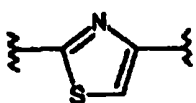
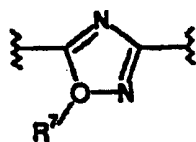
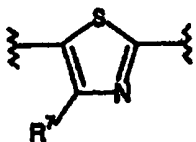
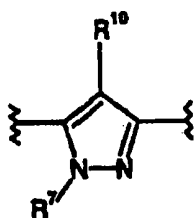
[0019] Vorzugsweise sind R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander H oder Methyl. Mehr vorzuziehen sind R¹ und R² beide H oder beide Methyl.

[0020] Am besten sind R¹ und R² beide Methyl.

[0021] Vorzugsweise sind R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, CH₃, Cl. Wenn R³ und R⁴ CH₃ oder Cl sind, stehen die Substituenten vorzugsweise zu dem dargestellten Sauerstoff in ortho-Position. Mehr vorzuziehen sind R³ und R⁴ beide Methyl. Alternativ ist R³ vorzugsweise Methyl oder Cl und R⁴ ist H.

[0022] Vorzugsweise ist die heterocyclische Gruppe, umfassen X-, Y- und Z-Atome in Formel (1) oben, eine 1,2,4-Oxadiazol-, Oxazol-, Thiazol- oder Pyrazol-Gruppe. Mehr vorzuziehen stellt Z N dar und eines aus Y und X stellt CH dar. Am besten ist es, wenn Z N darstellt, Y N darstellt und X CH darstellt oder alternativ, wenn Z N darstellt, X S darstellt und Y CH darstellt.

[0023] Mehr vorzuziehen wird der Heterocyclus aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus:



[0024] Vorzugsweise stellt y 1 dar und R^6 ist Halogen oder $-OCF_3$ oder $-CF_3$. Am besten ist R^6 $-CF_3$. Vorzugsweise steht der Substituent R^6 in der para-Position auf dem Phenyl-Ring.

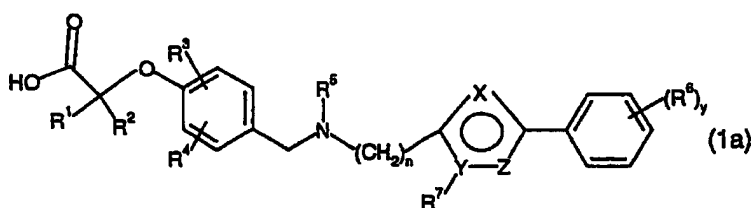
[0025] Vorzugsweise stellt R^{10} H oder CH_3 dar. Mehr vorzuziehen stellt R^{10} H dar.

[0026] Vorzugsweise stellt R^7 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-3} -Alkenyl, $-CH_2$ -Phenyl dar (worin das Phenyl wahlweise durch $-OCH_3$ substituiert ist). Am besten stellt R^7 H, C_{1-3} -Alkyl oder $-CH_2$ -Phenyl dar (worin das Phenyl wahlweise durch $-OCH_3$ substituiert ist). Am besten stellt R^7 H oder Methyl dar.

[0027] Vorzugsweise stellt R^5 H, C_{1-3} -Alkyl, CH_2D , worin D wie oben definiert ist, CH_2CF_3 , C_{1-3} -Alkyl-O- CH_3 dar.

[0028] Vorzugsweise ist R^8 H und R^9 H, Halogen oder OCH_3 .

[0029] Insbesondere wird eine Verbindung der Formel (1a)) und pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate und hydrolysierbare Ester davon beschrieben.



[0030] Worin:

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder C_{1-3} -Alkyl sind;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-3} -Alkyl, OCH_3 , CF_3 , Allyl oder Halogen sind;

n 0 oder 1 ist;

mindestens eines aus X, Z und Y ein Heteroatom darstellt, ausgewählt aus O, S oder N;

jedes R^6 unabhängig voneinander C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , OCR , OCH_3 , OCF_3 oder Halogen ist;

y 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

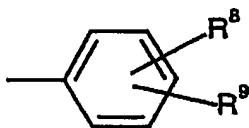
R^7 H, CF_3 , C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Alkenyl ist, unter der Maßgabe, daß wenn Z S oder O ist, R^7 H ist;

R^5 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkoxy (von denen jedes wahlweise durch ein oder mehrere Halogene substituiert sein kann) oder eine Gruppe $-CH_2-D$ ist,

worin D ist



worin P O, N oder S darstellt (beachte, daß wenn P N ist, die dargestellte Bindung an dem Stickstoff in dem Ring wie auch an irgendeines der Kohlenstoffe in dem Ring angebracht sein kann),
oder



worin R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder $-OC_{1-6}$ -Alkyl darstellen.

[0031] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung beinhalten:

2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(2-Chlor-benzyl)-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[(2-Chlor-benzyl)-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(4-Methoxy-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[(4-Methoxy-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(4-Fluor-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[(4-Fluor-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino}-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino}-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(4-Methoxy-phenyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[(4-Methoxy-phenyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(2-Chlor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[(2-Chlor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[(4-Fluor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]

y]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-(((4-Fluor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino)-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1,4-dimethyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-(3-methyl-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(propen-2-yl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(propen-2-yl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(propen-2-yl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(3-methoxypropyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(benzyl)-amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(benzyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(benzyl)amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl)methyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-amino)methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-2-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;

onsäureethylester;

2-Methyl-2-[4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1,4-dimethyl-3-(4-trifluormethylphenyl))pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-(propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-4-(((1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(3-methoxypropyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-amino)methyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-2-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure;

2-Methyl-2-[4-(((4-methoxybenzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino)methyl)-2-methylph

enoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(4-{{[4-methoxybenzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino)methyl}-2-methylphenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]thiophen-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]thiophen-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][3-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][3-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-fluorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-fluorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][methyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][methyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-fluorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-fluorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure.

[0032] Diejenigen, die auf dem Fachgebiet bewandert sind, werden erkennen, daß Stereozentren in Verbindungen der Formel (1) existieren. Dementsprechend werden alle möglichen Stereoisomere und geometrischen Isomere der Formel (1) und nicht nur racemische Verbindungen beschrieben, sondern es werden auch alle diese Isomere in ihren racemischen, angereicherten oder gereinigten Formen beschrieben. Wenn eine Verbindung der Formel (1) als ein einzelnes Enantiomer gewünscht wird, kann sie entweder durch Trennung des endgültigen Produktes oder durch stereospezifische Synthese unter Verwendung eines optisch aktiven Katalysators oder eines katalytischen Systems mit optisch aktiven Liganden oder eines Isomer-reinen Ausgangsmaterials oder irgendeinem passenden Zwischenprodukt erhalten werden. Die Auftrennung des endgültigen Produktes, eines Zwischenproduktes oder eines Ausgangsmaterials kann durch irgendein geeignetes Verfahren, das auf dem Fachgebiet bekannt ist, herbeigeführt werden. Siehe zum Beispiel Stereochemistry of Carbon Compounds von E. L. Ellel (Mcgraw Hill, 1962) und Tables of Resolving Agents by S. H. Willen. Zusätzlich soll die vorliegende Erfindung, in Situationen, wo Tautomere der Verbindungen möglich sind, alle tautomeren Formen der Verbindungen mit einschließen. In einigen dieser chiralen Verbindungen variieren die Aktivitäten der verschiedenen PPAR-Rezeptoren zwischen den S- und R-Isomeren. Welches dieser Isomere bevorzugt wird, hängt von dem speziell gewünschten Nutzen der Verbindung ab. In anderen Worten ist es sogar mit der gleichen Verbindung möglich, daß das S-Isomer für einige Verwendungen bevorzugt wird, während das R-Isomer für andere bevorzugt wird.

[0033] Die hPPAR-Agonisten der Formel (1) können Agonisten von nur einem Typ ("selektive Agonisten") sein, Agonisten für zwei PPAR-Subtypen ("duale Agonisten"), oder Agonisten für alle drei Untertypen

("Pan-Agonisten"). Wie hier verwendet, werden mit "Agonist" oder "aktivierende Verbindung" oder "Aktivator" oder dgl. diejenigen Verbindungen gemeint, die einen pKi von mindestens 6,0, vorzugsweise mindestens 7,0, zu dem relevanten PPAR aufweisen, zum Beispiel zu dem hPPAR α in dem Bindungsassay, das unten beschrieben wird, und die eine mindestens 50%ige Aktivierung des relevanten PPARs, relativ zu der passend angegebenen positiven Kontrolle in dem Transfektionsassay, das unten beschrieben wird, bei Konzentrationen von 10^{-5} M oder weniger erreichen. Mehr vorzuziehen erreichen die Agonisten dieser Erfindung eine 50%ige Aktivierung von mindestens einem menschlichen PPAR in dem relevanten Transfektionsassay bei Konzentrationen von 10^{-6} M oder weniger. Vorzugsweise sind die Verbindungen der Formel (1) hPPAR-Agonisten. Mehr vorzuziehen sind die Verbindungen hPPAR δ -Agonisten. Am besten sind sie selektive Agonisten von PPAR δ , duale Agonisten von hPPAR δ und hPPAR α oder Pan-Agonisten.

[0034] Es wird denjenigen, die auf dem Fachgebiet bewandert sind, auch bewußt sein, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon verwendet werden können. Die physiologisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel (1) beinhalten konventionelle Salze, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wie auch aus quaternären Ammonium-Säureadditionssalzen gebildet werden können. Spezifischere Beispiele für geeignete Säuresalze beinhalten Salz-, Hydrobrom-, Schwefel-, Phosphor-, Salpeter-, Perchlor-, Fumar-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Ameisen-, Milch-, Malein-, Wein-, Zitronen-, Palm-, Malon-, Hydroxymalein-, Phenylessig-, Glutam-, Benzoe-, Salicyl-, Fumar-, Toluol-, Schwefel-, Methanschwefel-, Naphthalin-2-schwefel-, Benzolschwefel-, Hydroxynaphthoe-, Hydroiod-, Äpfel-, Stearin-, Gerbsäure und dgl. Andere Säuren, wie Oxalsäure, können, während sie nicht selber pharmazeutisch akzeptabel sind, bei der Herstellung von Salzen, die als Zwischenprodukte für den Erhalt der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze nützlich sind, nützlich sein. Genauere Beispiele für geeignete basische Salze beinhalten Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethylendiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze. Diejenigen, die auf dem Fachgebiet der organischen Chemie bewandert sind, werden verstehen, daß viele organische Verbindungen Komplexe mit Lösungsmitteln, in denen sie umgesetzt werden, oder aus denen sie präzipitiert oder kristallisiert werden, bilden können. Diese Komplexe sind als "Lösungsmittel" bekannt. Zum Beispiel ist ein Komplex mit Wasser als ein "Hydrat" bekannt. Solvate der Verbindungen der Formel (1) liegen innerhalb des Umfanges der Erfindung. Im folgenden beinhalten Hinweise auf eine Verbindung gemäß der Erfindung sowohl Verbindungen der Formel (1) wie auch ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze und Solvate davon.

[0035] Die Verbindungen der Erfindung und ihre pharmazeutisch akzeptablen Derivate werden bequem in der Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können bequem für die Verwendung auf konventionelle Weise in Mischung mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Arzneiträgerstoffen vorgelegt werden.

[0036] Während es möglich ist, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als die Rohchemikalie verabreicht werden, wird es bevorzugt, den aktiven Inhaltsstoff als eine pharmazeutische Formulierung vorzulegen. Der Träger/die Träger müssen "akzeptabel" in dem Sinne sein, daß sie mit den anderen Inhaltsstoffen der Formulierung kompatibel und für den Empfänger davon nicht schädlich sind.

[0037] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung des weiteren eine pharmazeutische Formulierung bereit, umfassend eine Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern dafür und wahlweise anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Inhaltsstoffen.

[0038] Die Formulierungen beinhalten diejenigen, die für orale, parenterale (einschließlich subkutane, z. B. durch Injektion oder durch Depottabletten, intradermale, intrathekale, intramuskuläre, zum Beispiel durch Depot und intravenös), rektale und topische (einschließlich dermale, bukkale und sublinguale) Verabreichung geeignet sind, obwohl der am besten geeignete Weg von zum Beispiel dem Zustand und der Störung des Empfängers abhängen kann. Die Formulierungen können günstig in Einheitsdosierungsformen vorgelegt werden und können durch irgendeines der Verfahren, die auf dem Fachgebiet der Pharmazie bekannt sind, hergestellt werden. Alle Verfahren beinhalten den Schritt des In-Assoziation-Bringens der Verbindungen ("aktiver Inhaltsstoff") mit dem Träger, der aus einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen besteht. Im allgemeinen werden die Formulierungen durch einheitliches und enges In-Assoziation-Bringen des aktiven Inhaltsstoffes mit flüssigen Trägern oder fein geteilten festen Trägern oder beiden, und dann, wenn notwendig, Formung des Produktes in die gewünschte Formulierung hergestellt.

[0039] Formulierungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als einzelne Einheiten, wie

Kapseln, Stärkekapseln oder Tabletten (zum Beispiel Kautabletten, insbesondere für pädiatrische Verabreichung), wobei jede eine vorbestimmte Menge des aktiv Inhaltsstoffes enthält; als ein Pulver oder Granulat; als eine Lösung oder eine Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder einer nicht-wäßrigen Flüssigkeit oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion vorgelegt werden. Der aktive Inhaltsstoff kann auch als ein Bolus, Latwerge oder eine Paste vorgelegt werden.

[0040] Eine Tablette kann durch Kompression oder Formung, wahlweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen, hergestellt werden. Komprimierte Tabletten können durch Kompression des aktiven Inhaltsstoffes in einer freifließenden Form, wie einem Pulver oder Granulat, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden, wahlweise gemischt mit anderen konventionellen Arzneiträgern, wie Bindemitteln (zum Beispiel Sirup, Akazie, Gelatine, Sorbitol, Tragacanth, Stärkeschleim oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (zum Beispiel Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbitol), Gleitmitteln (zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talk, Polyethylenglykol oder Silica), Zerfallsmitteln (zum Beispiel Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Benetzungsmitteln, wie Natriumlaurylsulfat. Geformte Tabletten können durch Formung einer Mischung der pulverisierten Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet wurde, geformt werden. Die Tablette können wahlweise beschichtet oder eingekerbt sein und sie können so formuliert werden, daß sie eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des darin enthaltenen Inhaltsstoffes bereitstellen. Tabletten können gemäß den Verfahren, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, beschichtet werden.

[0041] Alternativ können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in orale flüssige Präparate, wie wäßrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder zum Beispiel Elixiere eingeschlossen werden. Darüber hinaus können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, als ein Trockenprodukt für die Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung vorgelegt werden. Solche Flüssigpräparate können konventionelle Zusatzstoffe enthalten, wie Sorbitolsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder gehärtete eßbare Fette; Emulgatoren wie Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akazie; nicht-wäßrige Träger (die eßbare öle enthalten können), wie Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol und Konservierungsmittel wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Präparate können auch als Suppositorien formuliert sein, wobei sie zum Beispiel konventionelle Suppositoriumsbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0042] Formulierungen für die parenterale Verabreichung beinhalten wäßrige und nicht-wäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung zu dem Blut des Empfängers, für den sie gedacht ist, isoton machen, und wäßrige und nicht-wäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdickungsmittel beinhalten können.

[0043] Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Multidosisbehältern, zum Beispiel versiegelten Ampullen und Phiole, vorgelegt und in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, was nur die Zugabe eines sterilen flüssigen Trägers, zum Beispiel Wasser zur Injektion, direkt vor der Verwendung notwendig macht. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der Art, die zuvor beschrieben wurde, hergestellt werden.

[0044] Formulierungen für die rektale Verabreichung können als ein Suppositorium mit den gebräuchlichen Trägern, wie Kakaobutter, gehärtetem Fett oder Polyethylenglykol, vorgelegt werden.

[0045] Formulierungen für die topische Verabreichung in den Mund, zum Beispiel bukkal oder sublingual, beinhalten Pastillen, die den aktiven Inhaltsstoff in einer aromatisierten Basis, wie Saccharose und Akazie oder Tragacanth, umfassen und Pastillen, die den aktiven Inhaltsstoff in einer Basis, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Akazie, umfassen.

[0046] Die Verbindungen können auch als Depotpräparate formuliert sein. Solch langwirkende Formulierungen können durch Implantation (zum Beispiel subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können zum Beispiel die Verbindungen mit geeigneten Polymeren oder hydrophoben Materialien, (zum Beispiel als eine Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauschharzen, oder als wenig lösliche Derivate, zum Beispiel als wenig lösliches Salz, formuliert sein.

[0047] Zusätzlich zu den Inhaltsstoffen, die speziell oben erwähnt werden, können die Formulierungen andere Wirkstoffe, die auf dem Fachgebiet konventionell sind, und einen Bezug zu der Art der fraglichen Formulierung aufweisen, beinhalten, zum Beispiel diejenigen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können

Aromastoffe beinhalten.

[0048] Es wird den Fachleuten auf dem Gebiet bewußt sein, daß die Bezugnahme auf Behandlung hierin sich sowohl auf die Prophylaxe wie auch die Behandlung von etablierten Erkrankungen oder Symptomen erstreckt. Darüber hinaus wird es bewußt sein, daß die Menge einer Verbindung der Erfindung, die für die Verwendung bei der Behandlung erforderlich ist, mit der Natur des Zustands, der behandelt wird, und dem Alter und dem Zustand des Patienten variieren und letztendlich in dem Ermessen des behandelnden Arztes oder Veterinärs liegen wird. Im allgemeinen werden jedoch Dosen, die für die Behandlung von erwachsenen Menschen verwendet werden, in dem Bereich von 0,02–5000 mg pro Tag, vorzugsweise 1–1500 mg pro Tag liegen. Die gewünschte Dosis kann günstig in einer einzelnen Dosis oder als geteilte Dosen, die zu geeigneten Intervallen verabreicht werden, zum Beispiel als zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen pro Tag, vorgelegt werden. Die Formulierungen gemäß der Erfindung können zwischen 0,1–99% des aktiven Inhaltsstoffes, günstig von 30–95% für Tabletten und Kapseln und 3–50% für Flüssigpräparate, enthalten.

[0049] Die vorliegende Verbindung für die Verwendung bei der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen therapeutischen Wirkstoffen, zum Beispiel Statinen und/oder anderen Lipid-senkenden Medikamenten, zum Beispiel MTP-Inhibitoren und LDLR-Heraufregulatoren, verwendet werden. Die Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit antidiabetischen Wirkstoffen, zum Beispiel Metforminen, Sulfonylharnstoffen und/oder PPARgamma-, PPARalpha- oder PPARalpha/gamma-Agonisten (zum Beispiel Thiazolidindione, wie Pioglitazon und Rosiglitazon), verwendet werden. Die Verbindungen können auch in Kombination mit antihypertensiven Wirkstoffen, wie Angiotensin-Antagonisten, z. B. Telmisartan, Calciumkanal-Antagonisten, zum Beispiel Lacitipin, und ACE-Inhibitoren, zum Beispiel Enalapril, verwendet werden. Die Erfindung stellt so in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination bereit, die eine Verbindung der Erfindung mit einem weiteren therapeutischen Wirkstoff in der Behandlung einer hPPAR-vermittelten Erkrankung umfaßt.

[0050] Wenn die Verbindungen der Formel (1) in Kombination mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verwendet werden, können die Verbindungen entweder sequentiell oder simultan auf irgendeinem günstigen Weg verabreicht werden.

[0051] Die Kombinationen, auf die oben Bezug genommen wird, können günstig für die Verwendung in der Form einer pharmazeutischen Formulierung vorgelegt werden und so umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination, wie oben definiert wurde, optimal zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Arzneiträger umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Bestandteile solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder simultan in getrennten oder verbundenen pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

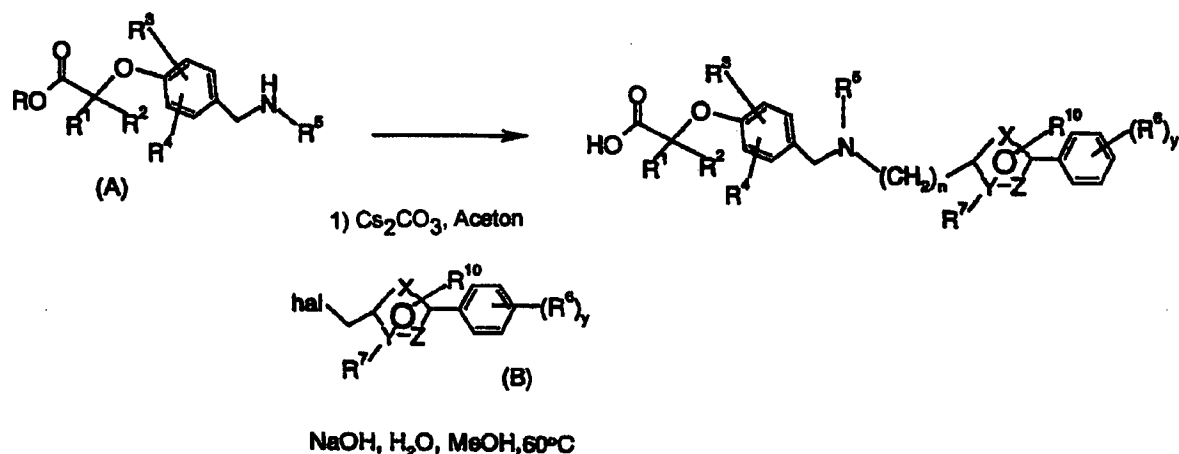
[0052] Wenn sie in der gleichen Formulierung verbunden werden, wird es bewußt sein, daß die zwei Verbindungen stabil und miteinander und den anderen Komponenten der Formulierung kompatibel sein müssen und für die Verabreichung formuliert sein können. Wenn sie getrennt formuliert werden, können sie in irgendeiner günstigen Formulierung bereitgestellt werden, günstig auf eine solche Weise, wie sie für solche Verbindungen auf dem Fachgebiet bekannt ist.

[0053] Wenn eine Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination mit einem zweiten therapeutischen Wirkstoff, der gegen die gleiche hPPAR-vermittelte Erkrankung aktiv ist, verwendet wird, kann sich die Dosis von jeder Verbindung von derjenigen, wenn die Verbindung alleine verwendet wird, unterscheiden. Geeignete Dosierungen werden denjenigen, mit Bewanderung auf dem Fachgebiet, bewußt sein.

[0054] Es werden weitere Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der Formel (1) bereitgestellt. Außer es wird anders angegeben, sind alle Definitionen wie oben angegeben. Verbindungen dieser Erfindung können günstig, wie unten veranschaulicht wird, unter Verwendung von Zwischenprodukten, die unten beschrieben werden, eine Auswahl aus kommerziell oder chemisch bekannten Inhaltsstoffen, hergestellt werden.

[0055] Verbindungen der Formel (1) können gemäß dem folgenden Schema 1 unten hergestellt werden:

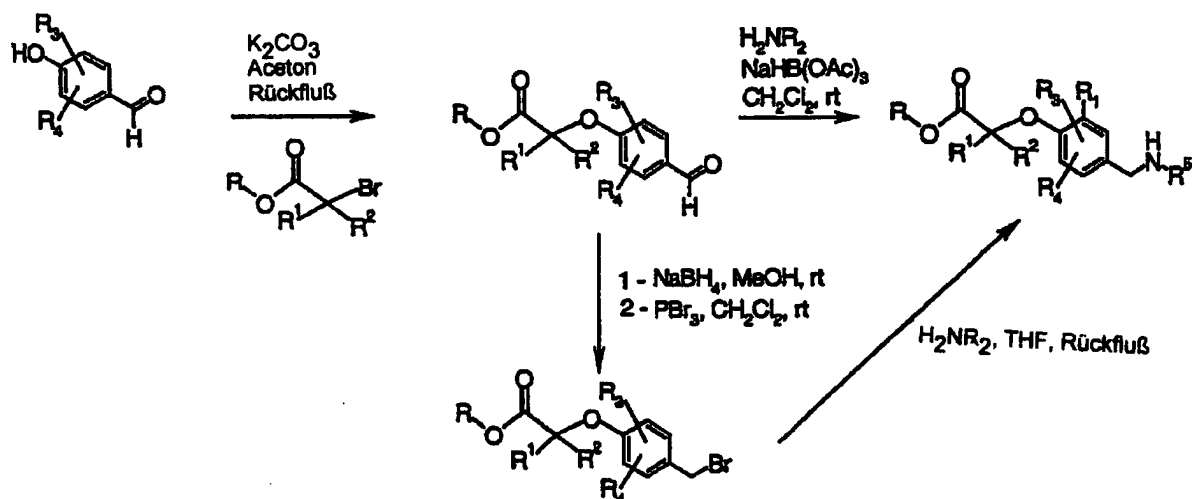
Schema 1



[0056] In Schema 1 oben kann R in Anteil (A) H oder eine geeignete Schutzgruppe, zum Beispiel C_{1-6} -Alkyl, mehr vorzuziehen Chlor oder Brom, darstellen. "Hal" in Anteil (B) stellt ein Halogen, mehr vorzuziehen Cl oder Br dar.

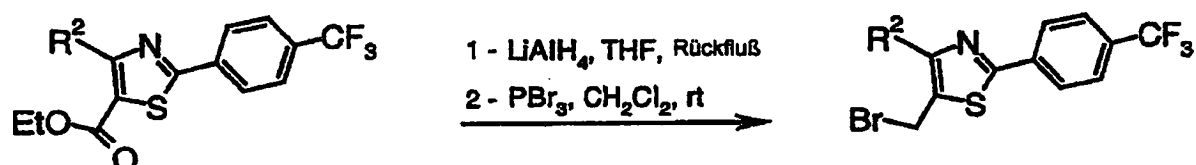
[0057] Verbindungen an Anteil (A) können durch das Schema 2, das unten dargestellt wird, hergestellt werden:

Schema 2



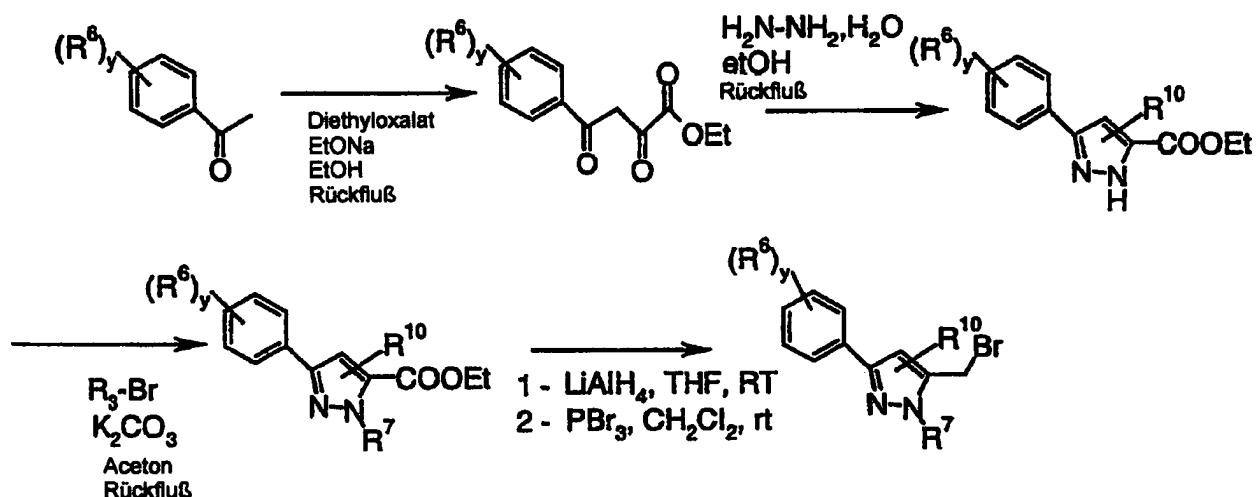
[0058] Verbindungen des Anteils (B) können, wenn die heterocyclische Gruppe ein Thiazol-Ring ist, hergestellt werden, wie es zum Beispiel in Schema 3 unten gezeigt wird:

Schema 3



[0059] Verbindungen des Anteils (B) können, wenn der heterocyclische Anteil eine Pyrazol-Gruppe ist, gemäß dem Schema 4 unten synthetisiert werden:

Schema 4

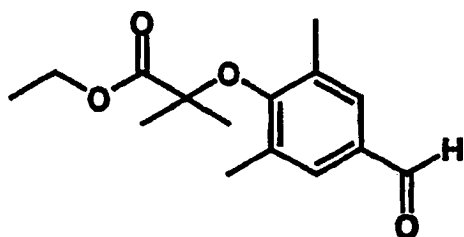


[0060] Die Strukturen der Verbindungen werden entweder durch kernmagnetische Resonanz (NMR) oder Massenspektrometrie (MS) bestätigt. ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker 300 MHz-Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. NMR-Shifts (δ) werden in Teilen pro Million (ppm) angegeben, "Smp." ist der Schmelzpunkt und wird in °C angegeben. Säulenchromatographie wurde unter Verwendung der Technik, die durch W. C. Still et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2923–2925 beschrieben wird, auf Merk Silicagel 60 (40–63 μ m) durchgeführt.

[0061] Verbindungen, die als Ausgangsmaterialien verwendet wurden, sind entweder kommerziell erhältliche Verbindungen oder bekannte Verbindungen.

Abkürzungen:

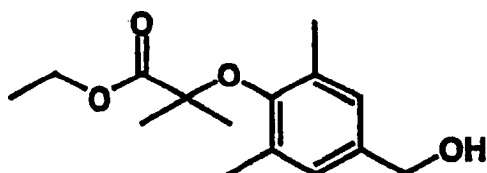
TLC:	Dünnschichtchromatographie
e. e.:	enantiomerer Überschuß
DMSO- d_6 :	deutiertes Dimethylsulfoxid
$CDCl_3$:	deutiertes Chloroform
CD_3OD :	deutiertes Methanol
C_6H_{12} :	Cyclohexan
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP:	4-Dimethylaminopyridin
DMF:	N,N-Dimethylformamid
Et_2O :	Diethylether
EtOAc:	Ethylacetat
MeOH:	Methanol
POBu ₃ :	Tributylphosphin
PCC:	Pyridiniumchlorchromat
Rf:	Retentionsfraktion
Rt:	Retentionszeit
TMAD:	Azodicarbonsäurebis[dimethylamid]
THF:	Tetrahydrofuran
min:	Minuten
br:	breit
s:	Singulett
d:	Dublett
dd:	Dublett des Dubletts
t:	Triplett
q:	Quartett
m:	Multiplett



Zwischenprodukt 1:

[0062] 2-(4-Formyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester Eine Lösung aus 3,5-Dimethyl-4-hydroxybenzaldehyd (20 g, 0,133 mol) in 3-Methyl-2-butanon (400 ml) wurde mit Cs_2CO_3 (86,9 g, 2 äq.) und Ethyl-2-bromisobutyrat (39,2 l, 2 äq.) behandelt. Die resultierende Mischung wurde unter Rückfluß für 36 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung abgefiltert. Der Kuchen wurde mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde verdampft und der Rest wurde mit Ethylacetat (1 l) verdünnt, mit Wasser (500 ml) und dann mit NaOH 1 N (500 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und Filtrationsverdampfung ergab die Titelverbindung (31,8 g, 0,12 mol) als ein braunes Öl in einem 90%igen Ertrag.

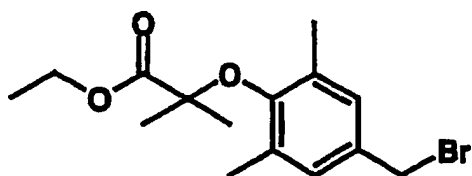
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,8 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 2,2 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,2 (t, 3H). Nicht eingetragen.



Zwischenprodukt 2:

2-(4-Hydroxy-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0063] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 1 (26 g, 0,1 mol) in Ethanol (150 ml) wurde bei Raumtemperatur mit NaBH_4 (36 g, 0,95 äq.) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 50°C für 15 min gerührt und Wasser wurde zugegeben. Nach der Verdampfung wurde der Rest in Ethylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet. Die Filtration und Verdampfung ergab die Titelverbindung (25 g, 0,093 mol) als ein braunes Öl in einem 94%igen Ertrage, welche direkt in dem nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet wurde.

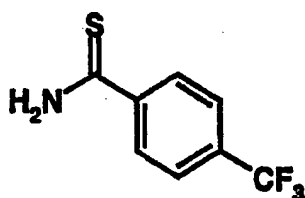


Zwischenprodukt 3:

2-(4-Bromomethyl-2,6-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0064] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 2 (24 g, 73 mmol) in DCM (1 l) wurde mit PBr_3 (Überschuß) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt und Wasser wurde zugegeben. Nach der Extraktion mit DCM wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und verdampft. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM gereinigt, um die Titelverbindung (25 g, 0,053 mol) als ein gelbes Öl in einem 72%igen Ertrag zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,00 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,34 (t, 3H).

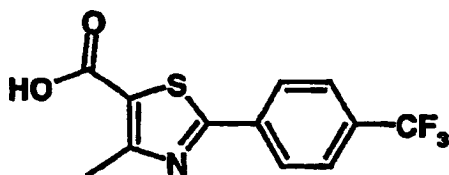


Zwischenprodukt 4:

4-Trifluormethyl-thiobenzamid

[0065] Eine Lösung aus α,α,α -Trifluor-p-tolunitril (603,5 g, 3,53 mol) in trockenem DMF (2 l) unter N_2 wurde auf 70°C erhitzt und das Thioacetamid (505 g, 1,9 äq.) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit HCl-Gas für 15 Minuten behandelt und wurde bei 95°C für 6 Stunden gerührt. Diese Behandlung wurde dreimal durchgeführt und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung auf 0°C wurde Wasser zugegeben und der Rest wurde mit Diethylether (4·1 l) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (3·1 l) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann verdampft. Das bräunliche Pulver wurde mit Pentan (3 l) gewaschen, um die Titelverbindung (530,36 g, 2,59 mol) als einen braunen Feststoff in einem 73%igen Ertrag zu ergeben.

GC/MS: M^+ $C_8H_8F_3NS$ 205

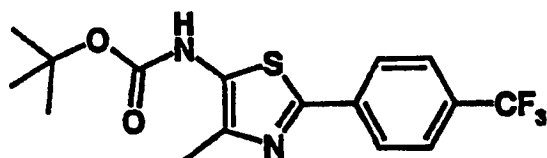


Zwischenprodukt 5:

4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-carbonsäure

[0066] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 4 (20 g, 0,1 mol) in EtOH (300 ml) wurde der 2-Chlor-3-oxo-buttersäureethylester (14 ml, 1 äq) zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluß über Nacht gerührt, um den 4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-carbonsäureethylester zu ergeben und 1 N NaOH-Lösung (120 ml, 1,2 äq.) wurde zugegeben und für 3 Stunden erhitzt. Nach der Verdampfung wurde der Rest mit Wasser (50 ml) und 1 N HCl-Lösung (120 ml) verdünnt. Die Präzipitat wurde abgefiltert, um die Titelverbindung (26 g, 0,099 g) als ein Pulver in einem quantitativen Ertrag zu ergeben.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,29 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 2,80 (s, 3H).

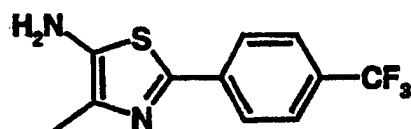


Zwischenprodukt 6:

[4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

[0067] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 5 (10 g, 38,3 mmol) in t-BuOH (100 ml) wurde phosphorsaurer Diphenylester (20 ml) und Triethylamin (20 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß für 2 Stunden gerührt, das Präzipitat wurde abgefiltert und mit EtOH gewaschen, um die Titelverbindung (8,5 g, 23,7 mmol) als weiße Kristalle in einem 62%igen Ertrag zu ergeben.

1H -NMR (300 MHz, DMSO) δ : 10,22 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,93 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).



Zwischenprodukt 7:

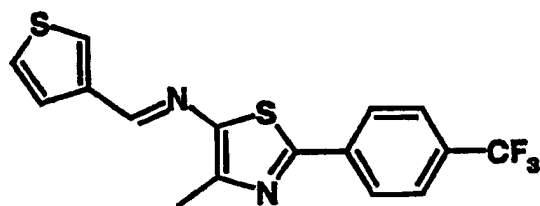
4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-ylamin

[0068] Zu einer Suspension aus Zwischenprodukt 6 (14 g, 39 mmol) in DCM (200 ml) wurde Trifluoressigsäure (100 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Nach der Verdampfung wurde der Rest mit Wasser (150 ml) und konzentrierter NaOH verdünnt und für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach der Abkühlung ergab die Filtration die Titelverbindung (7,5 g, 0,029 mol) als ein ocker-

farbenes Pulver in einem 75%igen Ertrag.

Smp.: 146–148°C

GC/MS: m/z 258

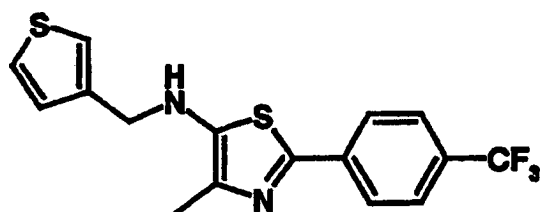


Zwischenprodukt 8:

[4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0069] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 7 (2,58 g, 10 mmol) und Thiophen-3-carbaldehyd (1,12 g, 1 äq) in EtOH (10 ml) wurde unter Rückfluß über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde das Präzipitat abgefiltert, um die Titelverbindung (3,25 g, 8,3 Mmol) als gelbe Kristalle in einem 92%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 2,60 (s, 3H).

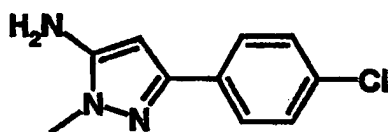


Zwischenprodukt 9:

[4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0070] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 8 (3,2 g, 9,09 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde Natriumborhydrid (350 mg, 1 äq) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 15 min gerührt. Unter Abkühlung wurde die Reaktion in Wasser aufgenommen und mit DCM extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und abgefiltert, um die Titelverbindung (3,8 g, 9,0 mmol) in einem 97%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

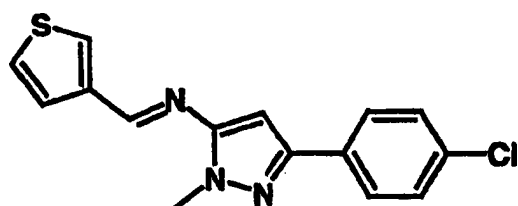


Zwischenprodukt 10:

5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamin

[0071] Eine Lösung aus 3-(4-Chlor-phenyl)-3-oxo-propionitril (1,8 g, 10 mmol) und N-Methylhydrazin (1 ml, Überschuß) in EtOH (30 ml) wurde unter Rückfluß 3 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung wurde das Präzipitat abgefiltert, um die Titelverbindung (950 mg, 4,6 mmol) als weiße Kristalle in einem 46%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: 150°C

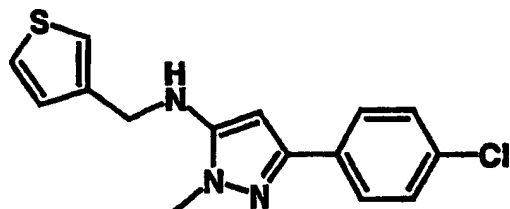


Zwischenprodukt 11:

[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0072] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 10 (2,1 g, 10 mmol) aus, um die Titelverbindung als Kristalle (1,95 g, 6,5 mmol) in einem 65%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: 130°C.

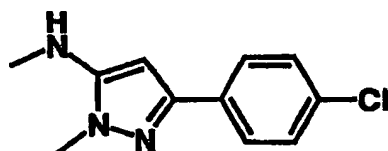


Zwischenprodukt 12:

[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0073] Dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Zwischenprodukt 9 wurde angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 11 (1,9 g, 6,3 mmol) aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (1,9 g, 6,2 mmol) in einem 98%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: 95°C



Zwischenprodukt 13:

[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amin

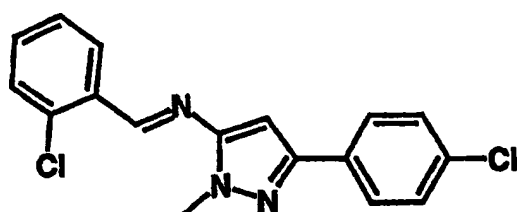
[0074] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 10 (3,5 g, 16,9 mmol) in Ameisensäure (40 ml) wurde unter Rückfluß 2 Stunden gerührt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung in Wasser aufgenommen und das Präzipitat wurde abgefiltert, um N-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-formamid (3 g, 12,7 mmol) als weiße Kristalle in einem 75%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: 151°C

[0075] Dieses Produkt wurde mit LAH (1 M/THF, 40 ml) in THF (30 ml) behandelt und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung wurde Wasser zugegeben und über einem Bett von Celite wurde gefiltert, um nach der Verdampfung die Titelverbindung (2,3 g, 10,3 mmol) als rosafarbige Kristalle in einem 81%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: 112°C

GC/MS: m/z 221



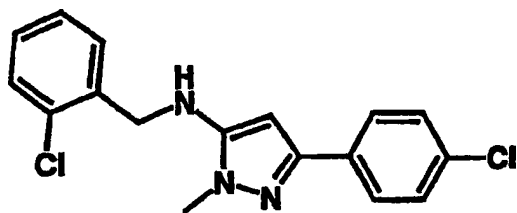
Zwischenprodukt 14:

(2-Chlor-phenyl)-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methylenamin

[0076] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 10 (4,15 g, 20 mmol) und 2-Chlorbenzaldehyd aus, um die Titelverbindung als klar-

grüne Kristalle (2,22 g, 6,73 mmol) in einem 34%igen Ertrag zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8,90 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

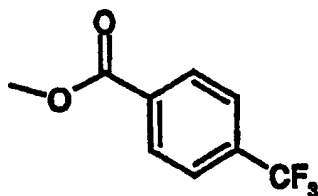


Zwischenprodukt 15:

(2-Chlor-benzyl)-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methylamin

[0077] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 14 (2,2 g, 6,67 mmol) aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (2,0 g, 6,02 mmol) in einem 90%igen Ertrag zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 7,65 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,65 (s, 3H).

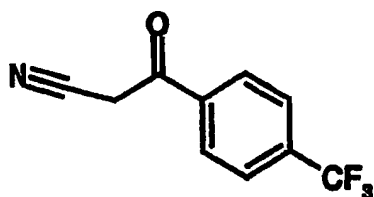


Zwischenprodukt 16:

4-Trifluormethyl-benzoesäuremethylester

[0078] Zu einer Lösung aus 4-Trifluormethylbenzoesäure (20 g, 0,112 mol) in Toluol (200 ml) wurde Thionylchlorid (40 ml, 0,562 mol) zugegeben und unter Rückfluß für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde verdampft, und der Rest wurde in Toluol (100 ml) aufgelöst und Triethylamin (30 ml) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bei 60°C für 3 Stunden und bei 30°C über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung wurde das Produkt mit DCM verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und verdampft. Die Titelverbindung (13,89 g, 68 mmol) wurde in einem 60%igen Ertrag erhalten.

G/MS: m/z 204

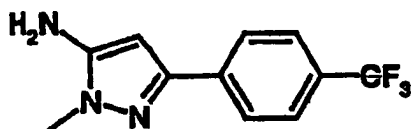


Zwischenprodukt 17:

3-Oxo-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-propionitril

[0079] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 16 (5 g, 24,5 mmol) in Chlorbenzol (150 ml) wurde Acetonitril (30,6 mmol, 1,25 äq) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 min unter Ar gerührt. Dann wurde Natriummethylat (1,32 g, 1 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 110°C über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde Wasser zugegeben und mit Ether (30 ml) extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit 1 N Lösung HCl bis pH = 6 angesäuert und das Produkt wurde mit Ether extrahiert. Trocknung über Na_2SO_4 , Filtration und Verdampfung ergab die Titelverbindung (800 mg, 3,76 mmol) in einem 15%igen Ertrag.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 8,04 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 4,10 (s, 2H).

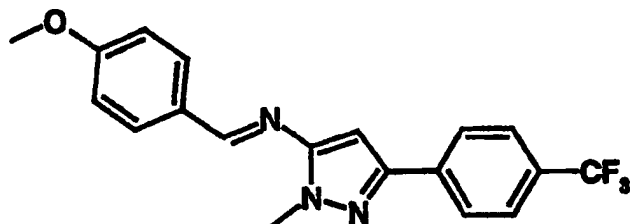


Zwischenprodukt 18:

2-Methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylamin

[0080] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Zwischenprodukt 10 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 17 (30 g, 0,141 mol) aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (18,25 g, 0,79 mmol) in einem 56%igen Ertrag nach Kristallisierung von $i\text{Pr}_2\text{O}$ zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 7,94 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 5,88 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

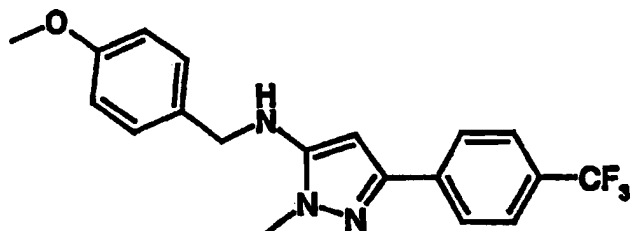


Zwischenprodukt 19:

(4-Methoxy-benzyliden)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0081] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 18 (2,3 g, 10 mmol) und 4-Methoxy-benzaldehyd (1,36 g, 1 äq.) aus, um die Titelverbindung als Pulver (2,6 g, 7,2 mmol) in einem 72%igen Ertrag zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,58 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,63 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

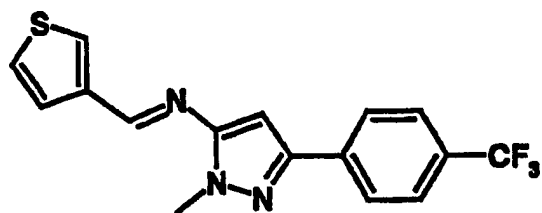


Zwischenprodukt 20:

(4-Methoxy-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin

[0082] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 19 (2,6 g, 7,2 mmol) aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (2,6 g, 7,2 mmol) in einem 65%igen Ertrag zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,83 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

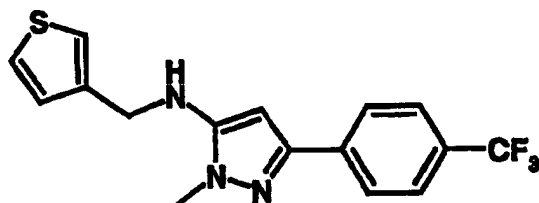


Zwischenprodukt 21:

[2-Methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0083] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 18 (2,3 g, 10 mmol) aus, um die Titelverbindung als Pulver (1,2 g, 3,6 mmol) in einem 36%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

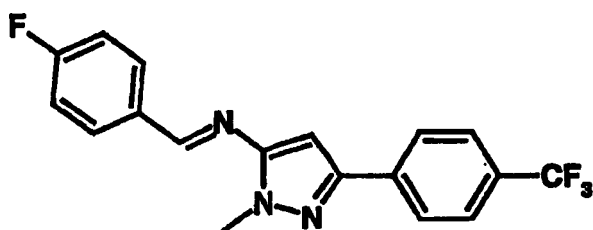


Zwischenprodukt 22:

[2-Methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amin

[0084] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 21 (1,2 g, 3,6 mmol) aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (1,2 g, 3,5 mmol) in einem quantitativen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

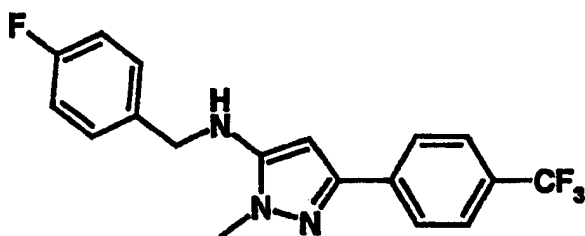


Zwischenprodukt 23:

(4-Fluor-benzyliden)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0085] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 18 (2,3 g, 10 mmol) aus, um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben.

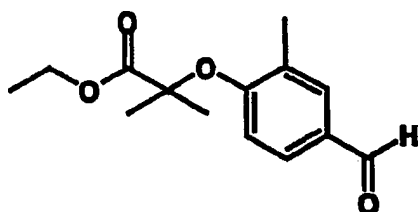
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,92 (s, 1H), 8,08-8,00 (m, 4H), 7,79 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).



Zwischenprodukt 24:

(4-Fluor-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0086] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 23 aus, um die Titelverbindung als Kristalle (2,4 g, 6,9 mmol) in einem 68%igen Ertrag zu ergeben.

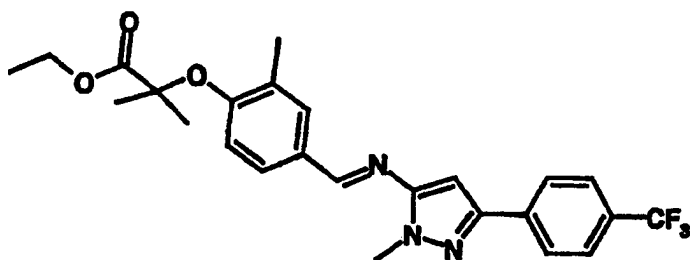


Zwischenprodukt 25:

2-(4-Formyl-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0087] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 1 angewendet, aber man ging von 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd aus und das ergab die Titelverbindung in einem 86%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM als Eluent.

GC/MS: m/z 250



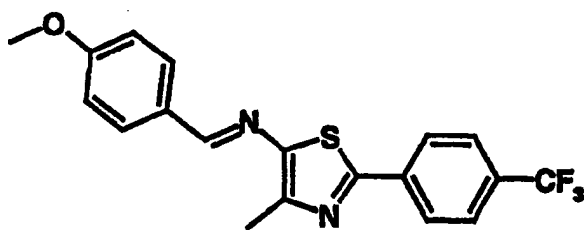
Zwischenprodukt 26:

2-(4-((5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylimino)-methyl)-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

[0088] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 25 (2,5 g, 10 mmol) in Ethanol (50 ml) wurde Zwischenprodukt 10 (2,1 g, 1 äq.) zugegeben und die Lösung wurde unter Rückfluß über Nacht gerührt. Nach der Verdampfung wurde der Rest in Diisopropylether präzipitiert und nach der Filtration wurde der Feststoff von Ethanol kristallisiert. Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle (2,5 g, 5,7 mmol) in einem 57%igen Ertrag erhalten.

Smp.: 130°C

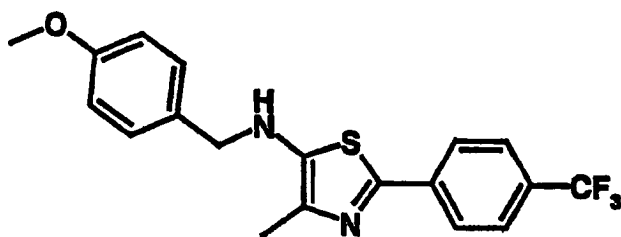
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,51 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,24 (q, 4H), 3,98 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,23 (t, 3H).



Zwischenprodukt 27:

(4-Methoxy-benzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

[0089] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 7 (2,6 g, 10 mmol) und 4-Methoxy-benzyldehyd (1,36 g, 1 äq) aus, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt in dem nächsten Schritt ohne Analyse verwendet wurde.

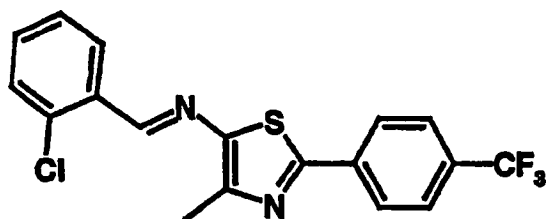


Zwischenprodukt 28:

(4-Methoxy-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

[0090] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 27 aus, um die Titelverbindung (3,10 g, 8,2 mmol) als gelbes Pulver in einem 82%igen Ertrag zu ergeben.

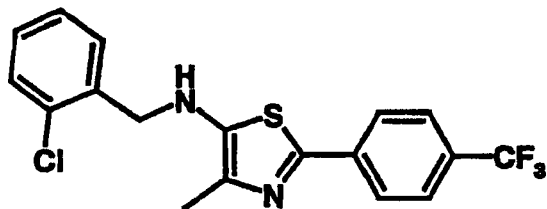
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,82 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).



Zwischenprodukt 29:

(2-Chlor-benzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

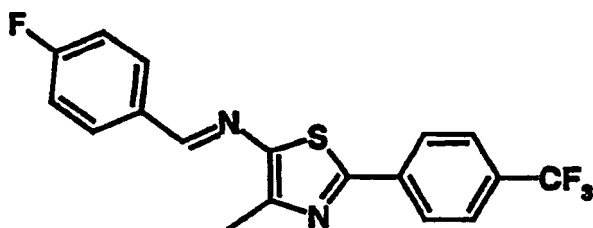
[0091] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 7 (2,6 g, 10 mmol) und 3-Chlor-benzaldehyd (1,4 g, 1 äq) aus, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt in dem nächsten Schritt ohne Analyse verwendet wurde.



Zwischenprodukt 30:

(2-Chlor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

[0092] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 29 aus, um die Titelverbindung (3,24 g, 8,5 mmol) in einem 84%igen Ertrag für zwei Schritte zu ergeben, die direkt in dem nächsten Schritt ohne Analyse verwendet wurde.

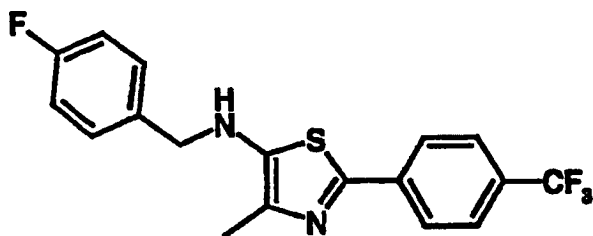


Zwischenprodukt 31:

(4-Fluor-benzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

[0093] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 8 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 7 (2,58 g, 10 mmol) und 4-Fluor-benzaldehyd (1,24 g, 1 äq) aus, um die Titelverbindung als gelbe Kristalle zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 2,48 (s, 3H).

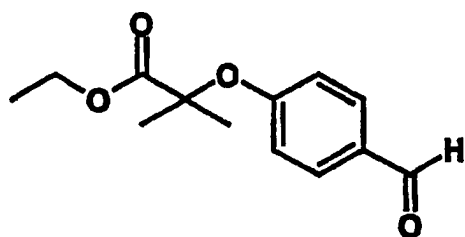


Zwischenprodukt 32:

(4-Fluor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amin

[0094] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 31 aus, um die Titelverbindung (2,93 g, 8,5 mmol) als gelbes Öl in einem 84%igen Ertrag für 2 Schritte zu ergeben.

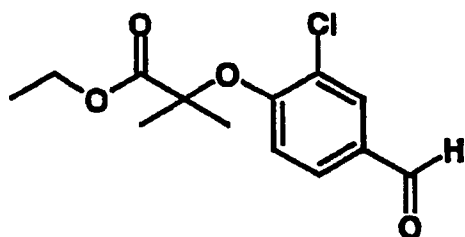
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).



Zwischenprodukt 33:

Ethyl-2-methyl-2-(4-formylphenoxy)propanoat

[0095] Zu 4-Hydroxybenzaldehyd (20 g, 0,164 mol) in Aceton (300 ml) wurde K₂CO₃ (34 g, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Ethyl-2-brom-2-methylpropionat (36,2 ml, 1,5 äq.) wurde tröpfchenweise zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während 3 Stunden erhitzt. Es wurden K₂CO₃ (34 g, 1,5 äq.) und Ethyl-2-brom-2-methylpropionat (36,2 ml, 1,5 äq.) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während 16 Stunden erhitzt und dann in Wasser gegossen und mit CH₂Cl₂ (3 × 300 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Schichten wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft, um das rohe Zwischenprodukt zu ergeben. Nach Chromatographie auf Silicagel, Elution mit Cyclohexan/CH₂Cl₂ (6/4, dann 8/2) und dann mit CH₂Cl₂, wurde die Titelverbindung als ein Öl (27 g, 69,85%) erhalten.

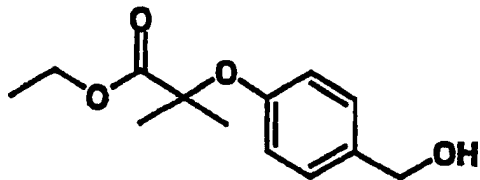


Zwischenprodukt 34:

Ethyl-2-methyl-2-((2-chlor-4-formyl)phenoxy)propanoat

[0096] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 33 angewendet, aber man ging von 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (15 g, 95,80 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl (7 g, 25,91%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,85 (s, 1H), 7,95 (sd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 1,7 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

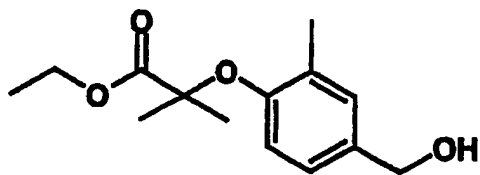


Zwischenprodukt 35:

Ethyl-2-methyl-2-((4-hydroxymethyl)phenoxy)propanoat

[0097] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 33 (2 g, 8,47 mol) in MeOH (60 ml) wurde portionsweise NaBH_4 (0,48 g, 1,5 äq.) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und dann in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und dann zur Trockne konzentriert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (1,92 g, 95,19%) zu ergeben.

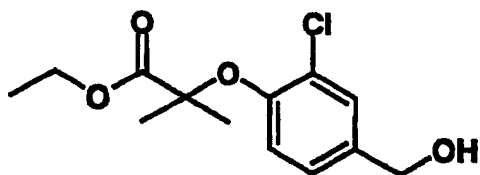
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Zwischenprodukt 36:

Ethyl-2-methyl-2-((4-hydroxymethyl-2-methyl)phenoxy)propanoat

[0098] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 35 verwendet, aber man ging von Zwischenprodukt 25 (3 g, 12 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (2,93 g, 96,89%) erhalten.

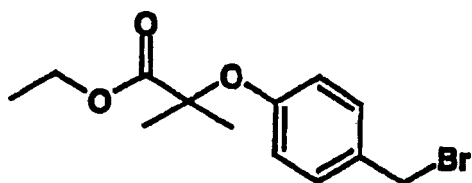


Zwischenprodukt 37:

Ethyl-2-methyl-2-((2-chlor-4-hydroxymethyl)phenoxy)propanoat

[0099] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 35 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 34 (7 g, 25,88 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (5,87 g, 83,24%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

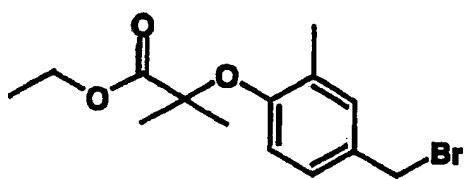


Zwischenprodukt 38:

Ethyl-2-methyl-2-((4-bromomethyl)phenoxy)propanoat

[0100] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 35 (1,9 g, 79,83 mmol) in CH_2Cl_2 (60 ml) wurde tröpfchenweise Phosphortribromid (0,25 ml, 0,33 äq.) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während einer Stunde gerührt und dann in eine gesättigte Lösung von Na_2CO_3 gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und dann zur Trockne konzentriert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (2,36 g, 98,21%) zu ergeben.

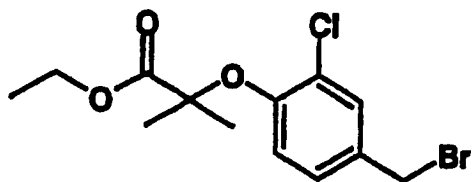
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (d, 2H), 6,8 (2H), 4,45 (s, 2H), 4,2 (q, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Zwischenprodukt 39:

Ethyl-2-methyl-2-((4-bromomethyl-2-methyl)phenoxy)propanoat

[0101] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 38 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 36 (2,93 g, 11,63 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (3,08 g, 84,1%) erhalten.

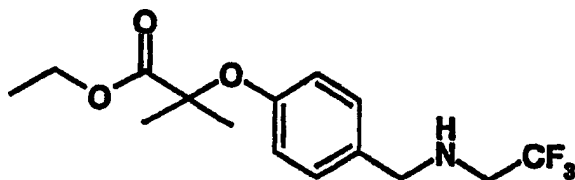


Zwischenprodukt 40:

Ethyl-2-methyl-2-((4-bromomethyl-2-chlor)phenoxy)propanoat

[0102] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 38 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 37 (5,87 g, 21,54 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (6,2 g, 85,79%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,4 (sd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



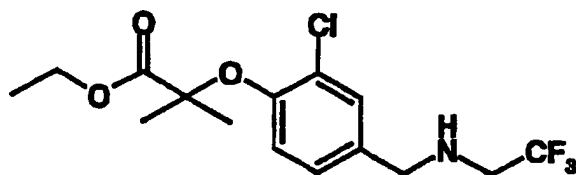
Zwischenprodukt 41:

Ethyl-2-methyl-2-[(4-(N-(2,2,2-trifluorethyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0103] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 33 (1 g, 4,24 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) wurde 2,2,2-Trifluorethylamin (0,34 ml, 1 äq.) und Natriumtriacetoxyborhydrid (1,08 g, 1,2 äq.) zugegeben und die Mischung wurde bei

Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann in eine gesättigte Lösung aus NaHCO_3 gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 , wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und dann zur Trockne konzentriert. Der Rest wurde durch Chromatographie auf Silicagel, Elution mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl (0,62 g, 45,9%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ :

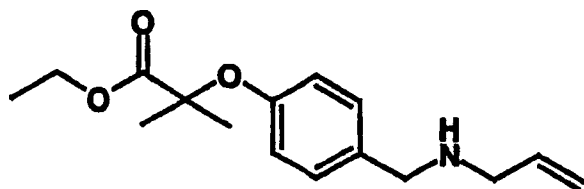


Zwischenprodukt 42:

Ethyl-2-methyl-2-[(2-chlor-4-(N-(2,2,2-trifluorethyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0104] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 34 (2 g, 7,39 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl (1,97 g, 75,37%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,15 (q, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

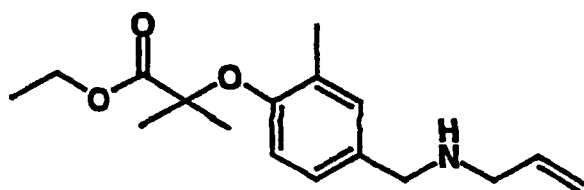


Zwischenprodukt 43:

Ethyl-2-methyl-2-[4-(N-propen-2-yl)aminomethyl]phenoxy]propanoat

[0105] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 33 (1 g, 4,24 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als blaßgelbes Öl (0,65 g, 55,38%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,9 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 4,2 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

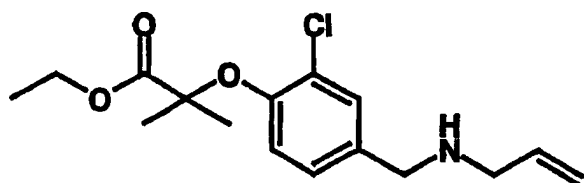


Zwischenprodukt 44:

Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(N-(propen-2-yl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0106] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 25 (2,4 g, 9,6 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl (1,8 g, 64,43%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,1 (sd, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

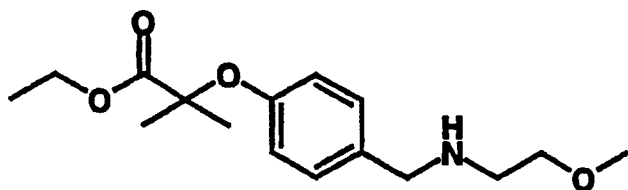


Zwischenprodukt 45:

Ethyl-2-methyl-2-[2-chlor-4-(N-(propen-2-yl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0107] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 34 (3 g, 11,09 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (3 g, 86,84%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,4 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

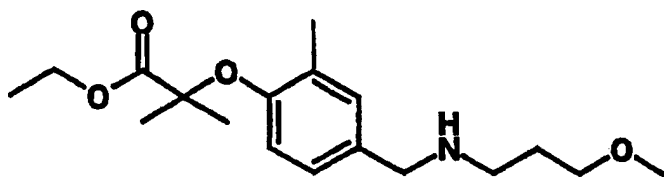


Zwischenprodukt 46:

Ethyl-2-methyl-2-[4-(N-(2-methoxyethyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0108] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 33 (1,36 g, 5,76 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (1,25 g, 73,53%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,2 (t, 3H).

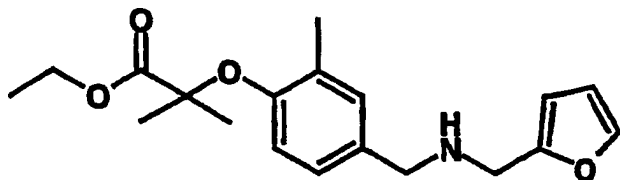


Zwischenprodukt 47:

Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(N-(3-methoxypropyl)aminomethyl)phenoxy]-propanoat

[0109] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 25 (2 g, 8 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein blaßgelbes Öl (1,27 g, 49,15%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,1 (sd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,2 (a, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

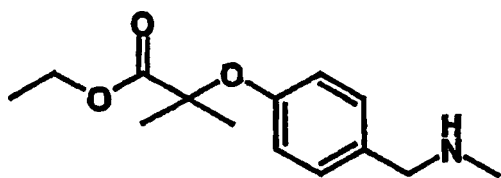


Zwischenprodukt 48:

Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(N-(furan-2-ylmethyl)aminomethyl)phenoxy]-propanoat

[0110] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 41 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 25 (2 g, 8 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl (1,24 g, 46,83%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,35 (dd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,3 (dd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,2 (t, 3H).

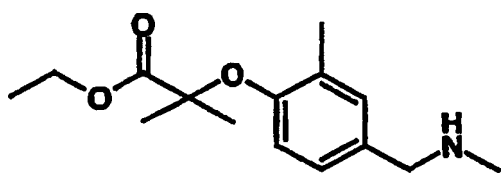


Zwischenprodukt 49:

Ethyl-2-methyl-2-[4-(N-(methyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0111] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 38 (2,36 g, 7,84 mmol) in THF (50 ml) wurde Methylamin 40% in Wasser (10 ml) zugegeben und die Mischung wurde bei 50°C während 30 Minuten erhitzt und dann in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit CH₂Cl₂ wurde die organische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet und dann zur Trockne konzentriert, um die Titelverbindung als ein Öl (1,86 g, 94,51%) zu ergeben.

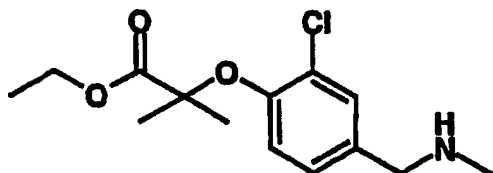
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Zwischenprodukt 50:

Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(N-(methyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0112] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 49 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 39 aus. Die Titelverbindung wurde als ein gelbes Öl erhalten.

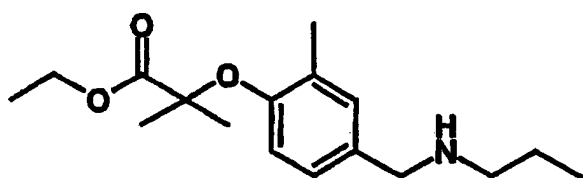


Zwischenprodukt 51:

Ethyl-2-methyl-2-[2-chlor-4-(N-(methyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0113] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 49 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 40 (2 g, 5,96 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein hellgelbes Öl (0,81 g, 47,6%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,35 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

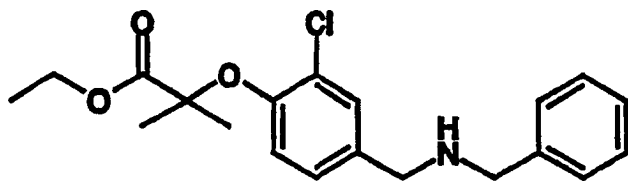


Zwischenprodukt 52:

Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(N-(propyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0114] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 49 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 39 (1,5 g, 4,76 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,9 g, 64,50%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

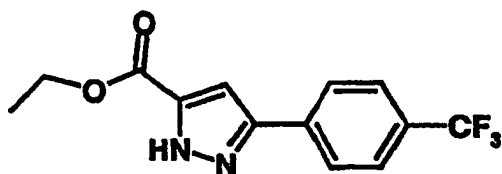


Zwischenprodukt 53:

Ethyl-2-methyl-2-[2-chlor-4-(N-(benzyl)aminomethyl)phenoxy]propanoat

[0115] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 49 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 40 (2 g, 5,96 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (1,6 g, 74,25%) erhalten.

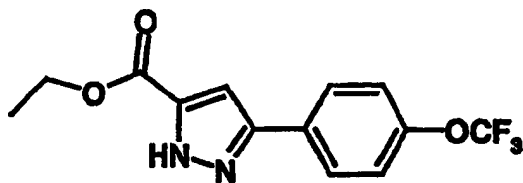
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,3 (m, 5H), 7,25 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,25 (q, 23H), 3,8 (s, 2H), 3,7 (s, 6H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Zwischenprodukt 54:

Ethyl-3-(4-trifluormethylphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0116] Zu einer Lösung aus 4-Trifluormethylacetophenon (10 g, 53,15 mol) in EtOH (100 ml) wurde portionsweise Natriumethoxid (5,43 g, 79,72 mmol) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 20 Minuten gerührt. Es wurde Dimethyloxalat (8,16 g, 69,09 mmol) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während 1 Stunde erhitzt und dann in eine Lösung aus HCl 1 N gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Der Rest wurde in EtOH (100 ml) aufgelöst und Hydrazinhydrat (3,1 ml, 63,78 mmol) wurde tröpfchenweise zugegeben. Die Mischung wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt, dann in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Der feste Rest wurde von Diisopropyloxid kristallisiert, um die Titelverbindung als cremefarbige Kristalle (8,42 g, 55,78%) zu ergeben. Smp.: 162°C

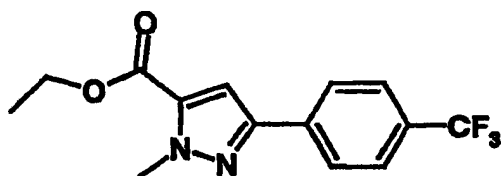


Zwischenprodukt 55:

Ethyl-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0117] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 54 angewendet, aber man ging von 4-Trifluormethoxy-acetophenon (5 g, 24,51 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (5,45 g, 74,12%) erhalten.

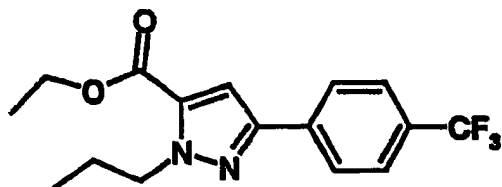
Smp. 155°C



Zwischenprodukt 56:

Ethyl-1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)pyrazol-5-carboxylat

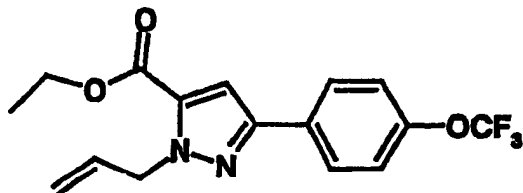
[0118] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 54 in Aceton wurde portionsweise K_2CO_3 zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 20 Minuten gerührt. Es wurde dann Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während Stunden erhitzt und dann in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 wurde die organische Schicht über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert.



Zwischenprodukt 57:

Ethyl-1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0119] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischen-Produkt 56 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 54. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

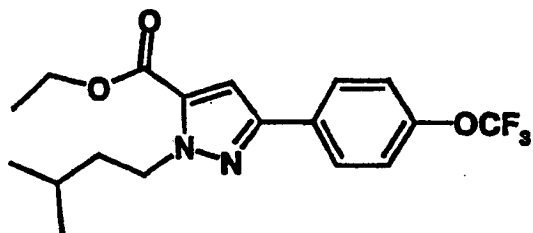


Zwischenprodukt 58:

Ethyl-1-(propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0120] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 56 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 55 (1 g, 3,33 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (1 g, 88,24%) erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,85 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,25 (d, 2H), 5,2 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

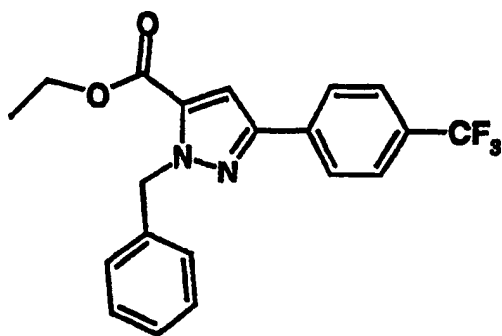


Zwischenprodukt 59:

Ethyl-1-(3-methyl-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0121] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 56 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 55 (1,39 g, 4,63 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein orangenes Öl (1,51 g, 88,08%) erhalten.

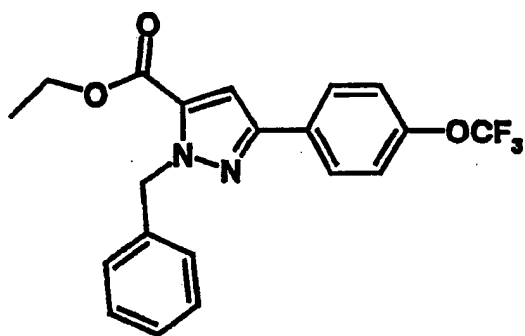
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,85 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,1 (s, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,35 (q, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).



Zwischenprodukt 60:

Ethyl-1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0122] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 56 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 54. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

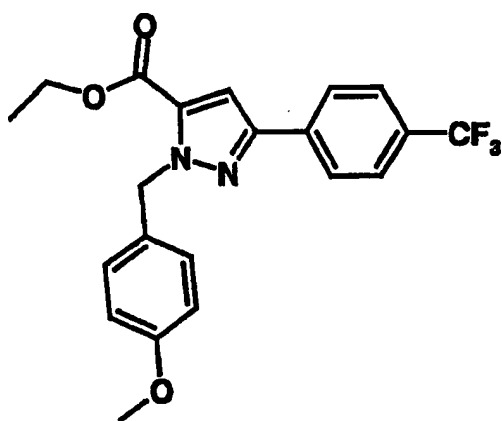


Zwischenprodukt 61:

Ethyl-1-benzyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0123] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 56 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 55 (1 g, 3,33 mmol) aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl (1,2 g, 92,31%) erhalten.

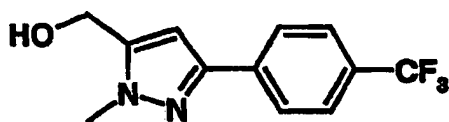
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,25 (m, 7H), 7,1 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,25 (t, 2H).



Zwischenprodukt 62:

Ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)pyrazol-5-carboxylat

[0124] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 56 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 54. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

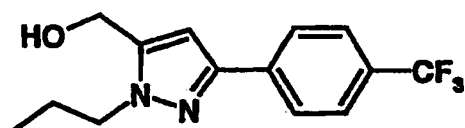


Zwischenprodukt 63:

1-Methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0125] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 56 (1 g, 3,35 mmol) in wasserfreiem THF (60 ml) wurde tröpfchenweise eine Lösung aus LiAlH_4 1 M in THF (3,36 ml, 1 äq.) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Es wurde Wasser (50 ml) langsam zugegeben und das unlösliche Material wurde auf einem Celite-Pad abfiltriert. Das Filtrat wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne konzentriert. Die Titelverbindung wurde als ein ekrüfärbiger Feststoff (0,81 g, 94,29%) erhalten.

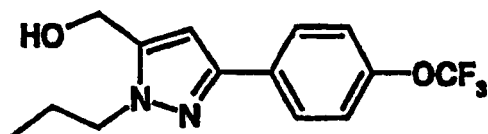
Smp.: 161°C.



Zwischenprodukt 64:

1-Propyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0126] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 57 aus. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

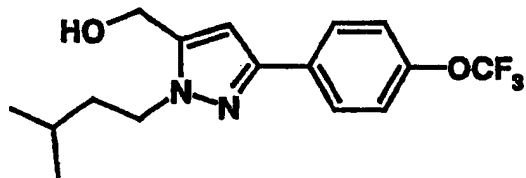


Zwischenprodukt 65:

1-(Propen-2-yl)-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0127] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 58 (1 g, 2,94 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein blaßgelber Feststoff (0,85 g, 97%) erhalten.

Smp.: 92°C

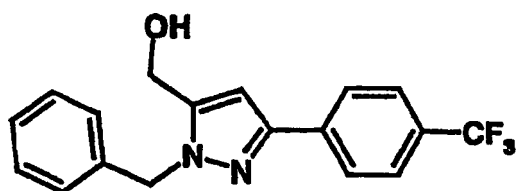


Zwischenprodukt 66:

1-(3-Methyl-butyl)-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0128] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 59 (1,5 g, 4,05 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein gelber Feststoff (1,3 g, 97,76%) erhalten.

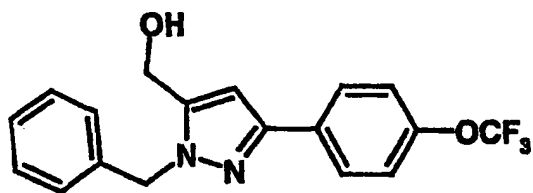
Smp.: 75°C



Zwischenprodukt 67:

1-Benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0129] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 6. Die Titelverbindung wurde als ein Feststoff erhalten.

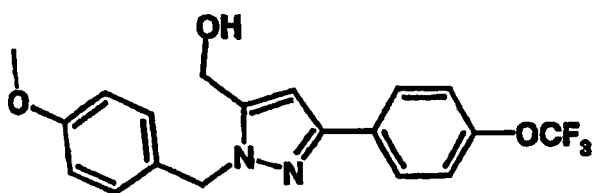


Zwischenprodukt 68:

1-Benzyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrazol

[0130] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 61 (1,2 g, 3,08 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (1,05 g, 98%) erhalten.

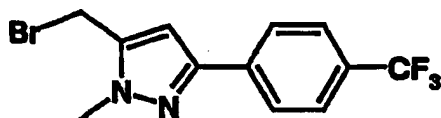
Smp.: 118°C.



Zwischenprodukt 69:

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-hydroxymethylpyrazol

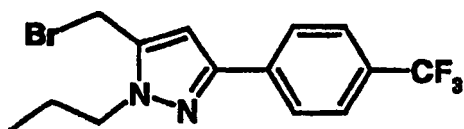
[0131] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 63 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 62. Die Titelverbindung wurde als ein Feststoff erhalten.



Zwischenprodukt 70:

1-Methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

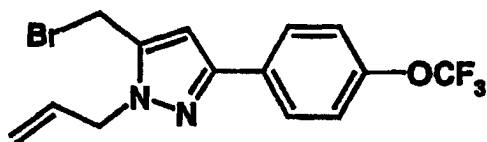
[0132] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 63 (0,56 g, 2,19 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wurde tröpfchenweise Phosphortribromid (0,068 ml, 0,33 äq.) zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt und dann in eine gesättigte Lösung aus Na₂CO₃ gegossen. Nach der Extraktion mit CH₂Cl₂ wurde die organische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet und dann zur Trockne konzentriert, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl, das kristallisierte, (0,65 g, 93,15%), zu ergeben.



Zwischenprodukt 71:

1-Propyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

[0133] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 64. Die Titelverbindung wurde als ein Feststoff erhalten.

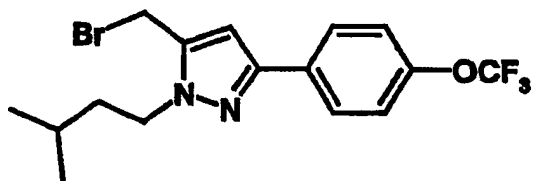


Zwischenprodukt 72:

1-(Propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

[0134] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 65 (0,85 g, 2,85 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,84 g, 81,58%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 4,55 (s, 2H).

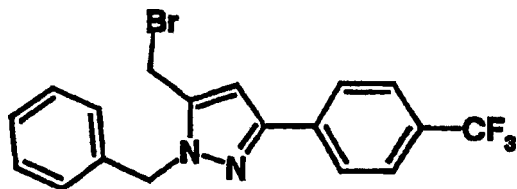


Zwischenprodukt 73:

1-(3-Methyl-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

[0135] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 66 (1,3 g, 3,96 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein orangenes Öl (1,34 g, 86,47%) erhalten.

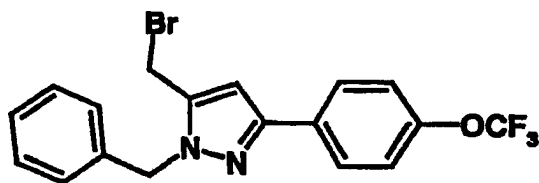
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,8 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,2 (t, 2H), 1,8 (m, 3H), 1 (d, 6H).



Zwischenprodukt 74:

1-Benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

[0136] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 67. Die Titelverbindung wurde als ein Feststoff erhalten.

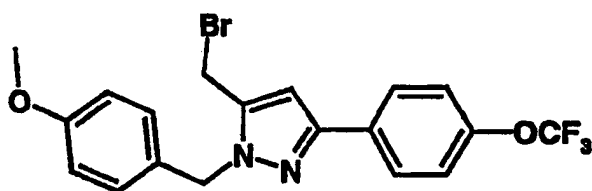


Zwischenprodukt 75:

1-Benzyl-5-(4-trifluormethoxyphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

[0137] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 68 (1 g, 2,87 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten, das kristallisierte (1,08 g, 91,45%).

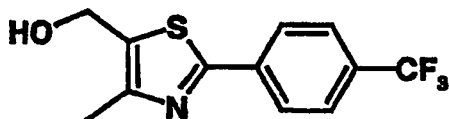
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,25 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,35 (s, 2H).



Zwischenprodukt 76:

1-(4-Methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-5-bromomethyl-pyrazol

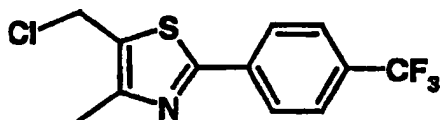
[0138] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 70 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 69. Die Titelverbindung wurde als Feststoff erhalten.



Zwischenprodukt 77:

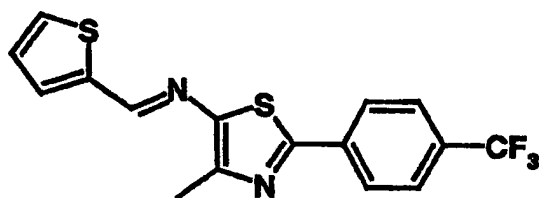
[0139] Zu einer gut gerührten Lösung aus LiAlH₄ (1,52 g, 40 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde bei 0°C langsam eine Lösung aus Ethyl-4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-thiazol-5-carboxylat (12,6 g, 40 mmol) in trockenem THF (50 ml) zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von Wasser (2 ml), 5 N NaOH (2 ml) und Wasser (6 ml) bei 0°C gelöscht. Das Präzipitat wurde gefiltert, mit EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ und THF gewaschen. Nach der Verdampfung wurde ein gelber Feststoff erhalten, der von MeOH-Wasser kristallisierte, um die Titelverbindung (9,90 g, 36 mmol, 90%) als einen gelben Feststoff zu ergeben.

Smp.: 120–122°C



Zwischenprodukt 78:

[0140] Zu einer kalten (0°C) gerührten Lösung von Zwischenprodukt 1 (8,2 g, 30 mmol) und Et₃N (6,07 g, 8,36 ml, 60 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (120 ml) wurde langsam MeSO₂Cl (5,49 g, 3,71 ml, 48 mmol) zugegeben. Nach 2 h bei 0°C wurde mehr Et₃N (6 mmol) und MeSO₂Cl (4,8 mmol) zugegeben. Nach weiteren 2 h zeigte eine TLC (Hexan/EtOAc, 1:1) eine vollständige Reaktion. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (120 ml) verdünnt und mit NaHCO₃ (gesättigt) (2 × 240 ml) und Wasser (2 × 240 ml) gewaschen, getrocknet, gefiltert und verdampft, um die Titelverbindung (8,0 g, 27 mmol, 90%) als einen gelben Feststoff zu ergeben.

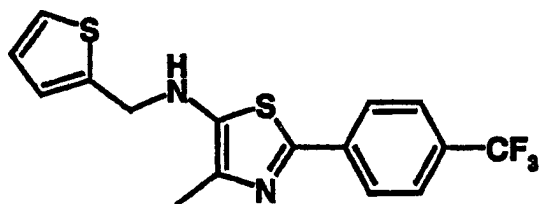


Zwischenprodukt 79:

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

[0141] Eine Lösung von Zwischenprodukt 7 (1,5 g, 5,8 mmol) und Thiophen-2-ylcarboxaldehyd (0,54 ml, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft und der Rest mit CH_2Cl_2 chromatographiert, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,73 g, 84,5%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z 353 (MH⁺)

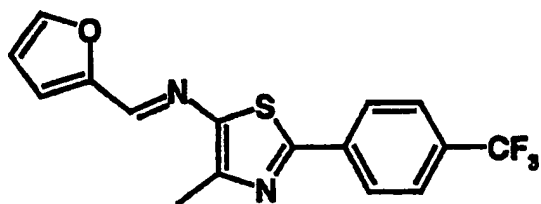


Zwischenprodukt 80:

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

[0142] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 79 (1,73 g, 4,9 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde Natriumborhydrid (204 mg, 1,1 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 30 min gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, dann mit Ammoniumchlorid hydrolysiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel verdampft, um die Titelverbindung zu ergeben, die nicht weiter gereinigt wurde (1,74 g, quantitativ).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

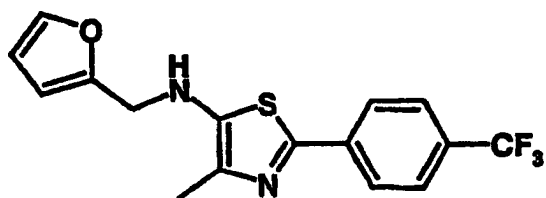


Zwischenprodukt 81:

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

[0143] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 7 (1 g, 3,87 mmol) und Furan-2-ylcarboxaldehyd (0,35 ml, 1,1 äq) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde das $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,23 g, 1,5 äq) zugegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion mit Wasser hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde dann chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 , um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (820 mg, 63%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z 337 (MH⁺).

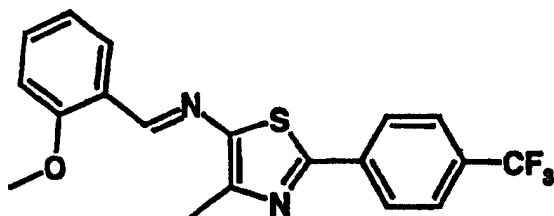


Zwischenprodukt 82:

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

[0144] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 81 (820 mg, 2,44 mmol) in Ethanol (20 ml) wurde Natriumborhydrid (184 mg, 2 äq) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 20 min gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion mit Ammoniumchlorid hydrolysiert und dann zur Trockne verdampft. Der Rest wurde in EtOAc aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit Cyclohexan/EtOAc (80/20) um die Titelverbindung als ein orangenes Öl (540 mg, 65%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

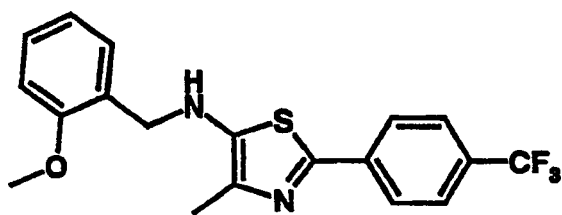


Zwischenprodukt 83:

(2-Methoxybenzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amin

[0145] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 7 (990 mg, 3,49 mmol) und 2-Methoxybenzaldehyd (475 mg, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft und der Rest wurde dann chromatographiert, Elution mit Petrolether/EtOAc (95/5), um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (780 mg, 59,4%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,90 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

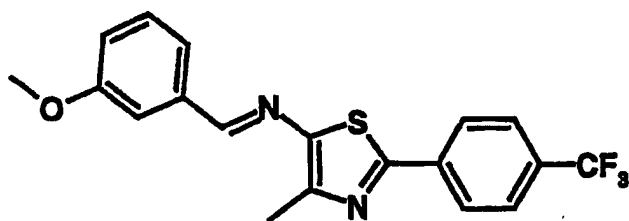


Zwischenprodukt 84:

(2-Methoxybenzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amin

[0146] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 83 (780 mg, 2,14 mmol) in EtOH (20 ml) wurde Natriumborhydrid (86 mg, 1,1 äq) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 2 h gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, der Rest in 1 N HCl aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde (784 mg, quantitativ).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

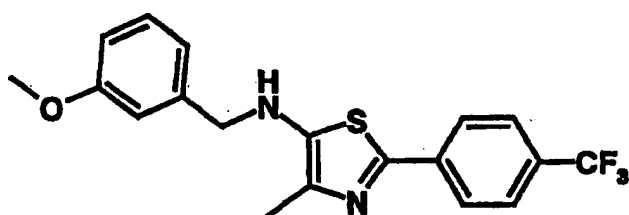


Zwischenprodukt 85:

(3-Methoxybenzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amin

[0147] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 7 (990 mg, 3,49 mmol) und 3-Methoxybenzaldehyd (475 mg, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft und der Rest wurde dann chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂/Cyclohexan (70/305), um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (1,07 g, 81%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

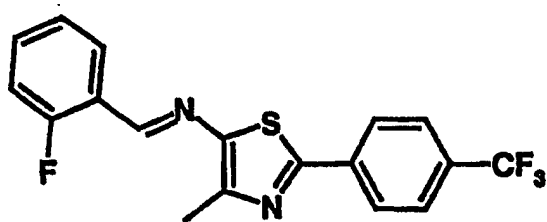


Zwischenprodukt 86:

(3-Methoxybenzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amin

[0148] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 85 (1,07 g, 2,84 mmol) in EtOH (20 ml) wurde Natriumborhydrid (130 mg, 1,2 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß für 1 h gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, der Rest in 1 N HCl aufgenommen, mit 1 N NaOH neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt ohne weitere Reinigung (1,08 g, quantitativ) verwendet wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

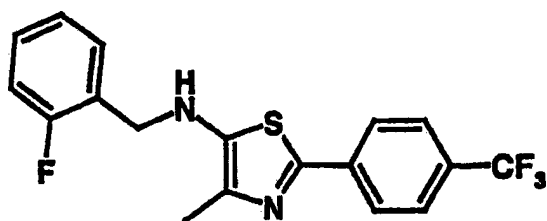


Zwischenprodukt 87:

(2-Fluorbenzyliden)-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amin

[0149] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 7 (1 g, 3,5 mmol) und 2-Fluorbenzaldehyd (0,42 ml, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde bei 70°C für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und man ließ sie für 18 h stehen, worauf ein Feststoff präzipitierte. Der Feststoff wurde gewonnen, mit EtOH gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (1 g, 78%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 2,85 (s, 3H).

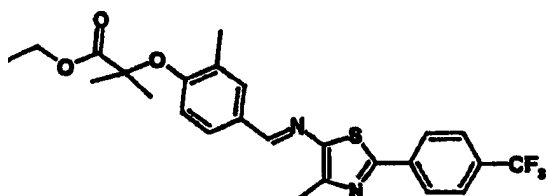


Zwischenprodukt 88:

(2-Fluorbenzyl)-(4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)amin

[0150] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 87 (1 g, 2,74 mmol) in THF/EtOH (20 ml) wurde Natriumborhydrid (150 mg, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 20 min gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, der Rest wurde in 1 N HCl aufgenommen, mit 1 N NaOH neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben, die direkt ohne weitere Reinigung verwendet wurde (1 g, quantitativ).

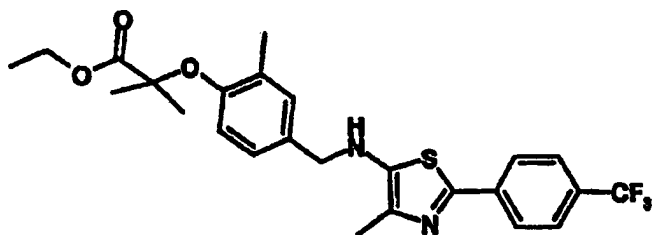
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,80 (bs, 1H), 2,15 (s, 3H).



Zwischenprodukt 69:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)imino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

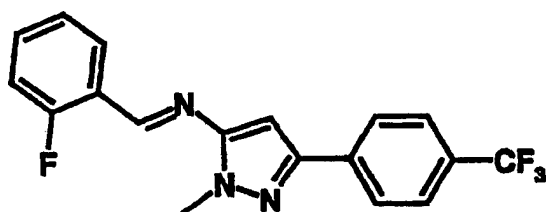
[0151] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 7 (2 g, 7,74 mmol) und Zwischenprodukt 25 (1,94 g, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde bei 85°C für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockne verdampft und der Rest chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂, um die Titelverbindung als einen Feststoff (3,32 g, 87,5%) zu ergeben. [APCI MS] m/z 491 (MH⁺)



Zwischenprodukt 90:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)amino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

[0152] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 88 verwendet, ausgehend von Zwischenprodukt 89 (1 g, 2,04 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (1 g, quantitativ). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,00 (bs, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,05 (t, 3H).

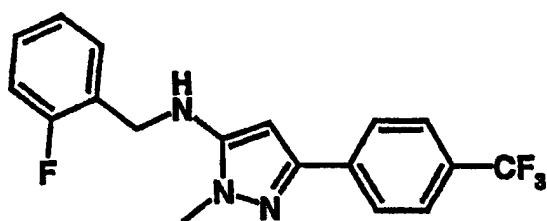


Zwischenprodukt 91:

(2-Fluorbenzyliden)-[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0153] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 18 (800 mg, 3,3 mmol) und 2-Fluorbenzaldehyd (0,35 ml, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde bei 50°C über Nacht gerührt. Als die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlte, bildete sich ein Präzipitat. Das Präzipitat wurde gewonnen, mit EtOH gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (870 mg, 82%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,15 (s, 3H).

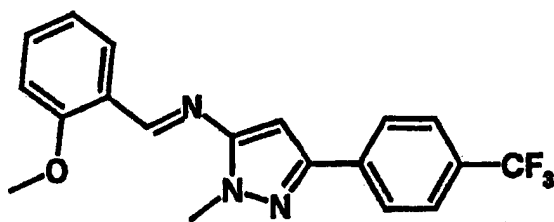


Zwischenprodukt 92:

(2-Fluorbenzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0154] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 91 (870 mg, 2,7 mmol) in THF/EtOH (20 ml) wurde Natriumborhydrid (Überschuß) zugegeben und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde dann auf 50°C für weitere 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockene verdampft, der Rest mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl angesäuert und dann mit 1 N NaOH neutralisiert. Die Mischung wurde dann mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als ein klares Öl (850 mg, 95%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 25), 5,80 (s, 15), 4,35 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

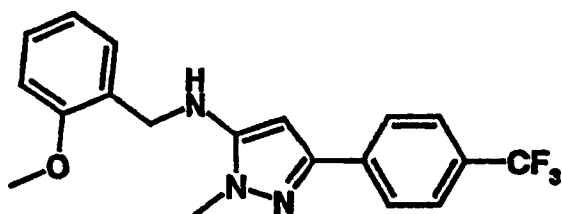


Zwischenprodukt 93:

(2-Methoxybenzyliden)-[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0155] Eine Lösung aus Zwischenprodukt 18 (800 mg, 3,3 mmol) und 2-Methoxybenzaldehyd (450 mg, 1 äq.) in EtOH (10 ml) wurde bei 50°C über Nacht gerührt. Als die Reaktion auf Raumtemperatur abkühlte, bildet sich ein Präzipitat. Das Präzipitat wurde gewonnen, mit EtOH gewaschen, und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung als einen Feststoff (1,19 g, quantitativ) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

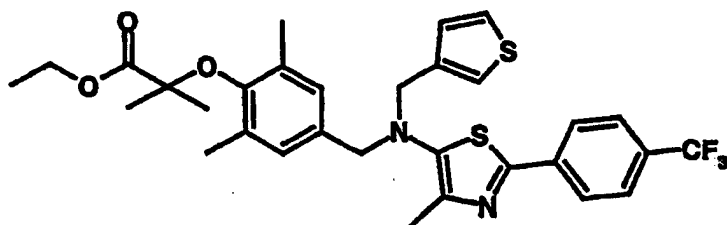


Zwischenprodukt 94:

(2-Methoxybenzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl]amin

[0156] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 93 (1,19 g, 3,3 mmol) in THF/EtOH (20 ml) wurde Natriumborhydrid (Überschuß) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde dann auf 50°C für weitere 2 h erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockene verdampft, der Rest mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl angesäuert und dann mit 1 N NaOH neutralisiert. Die Mischung wurde dann mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als ein klares Öl (800 mg, 75%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,23 (bs, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).

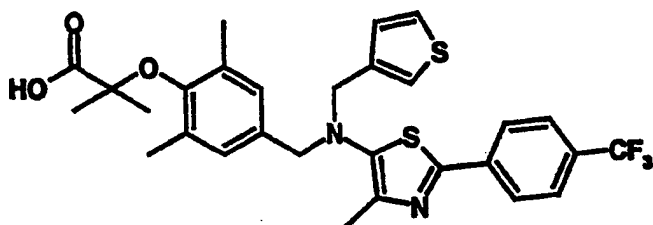


Beispiel 1

2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0157] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 3 (1,84 g, 2 äq.) in 3-Methyl-2-butanon (50 ml) wurde bei Raumtemperatur Cäsiumcarbonat (1,82 g, 2 äq.) und Zwischenprodukt 9 (1 g, 2,8 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 90°C über Nacht gerührt; nach der Verdampfung wurde der Rest in Ethylacetat (300 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen (3·150 ml) über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und verdampft. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (DCM) gereinigt, um die Titelverbindung (350 mg, 0,58 mmol) als ein gelbes Öl in einem 20%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



Beispiel 2:

2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

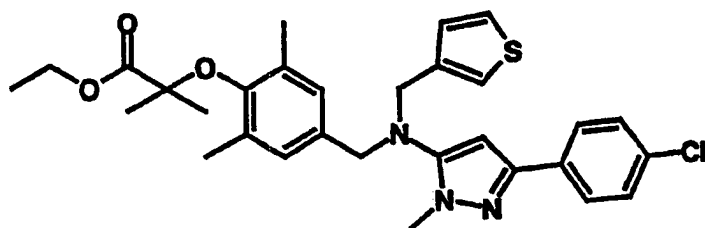
[0158] Zu einer Lösung aus Beispiel 1 (300 mg, 0,5 mmol) in EtOH wurde eine 1 N NaOH-Lösung zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß für 1 Stunde gerührt und dann wurde das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde mit einer 1 N HCl-Lösung angesäuert und das Präzipitat wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (90/10) gereinigt, um die Titelverbindung (75 mg, 0,13 mmol) als Kristalle

zu ergeben.

Smp.: 90–100°C

[APCI MS] m/z: 575 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,39 (s, 6H).

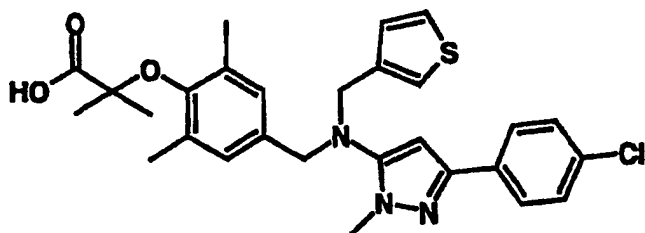


Beispiel 3:

2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0159] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 12 (1 g, 3,4 mmol) und Zwischenprodukt 3 (2,24 g, 2 äq.) aus, und dies ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (420 mg, 0,76 mmol) in einem 11%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



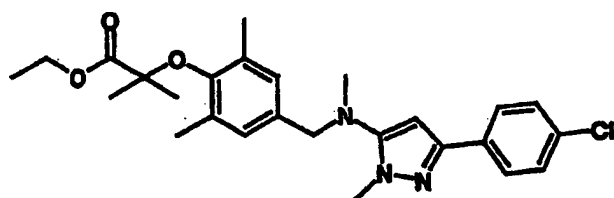
Beispiel 4:

2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0160] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 3 (400 mg, 0,74 mmol) aus, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver (260 mg, 0,50 mmol) in einem 67%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (90/10) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 524 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).



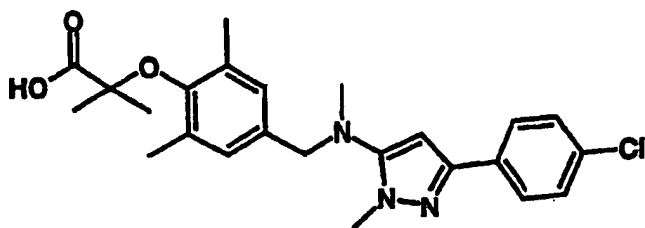
Beispiel 5:

2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0161] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von

Zwischenprodukt 12 (1 g, 4,5 mmol) und Zwischenprodukt 3 (3 g, 1,5 äq.) aus, und dies ergab die Titelverbindung als ein gelbes Öl (750 mg, 1,6 mmol) in einem 36%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,65 (s, 6H), 1,45 (t, 3H). Nicht eingetragen.



Beispiel 6:

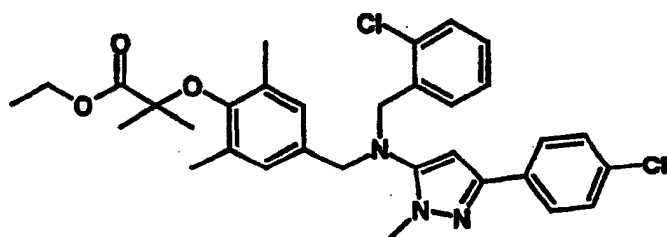
2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0162] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 5 (750 mg, 1,6 mmol) aus, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver (370 mg, 0,80 mmol) in einem 52%igen Ertrag nach der Kristallisierung in CH_3CN zu ergeben.

Smp.: 158°C

[APCI MS] m/z: 442 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 7,57 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (s, 6H), 1,16 (s, 6H).



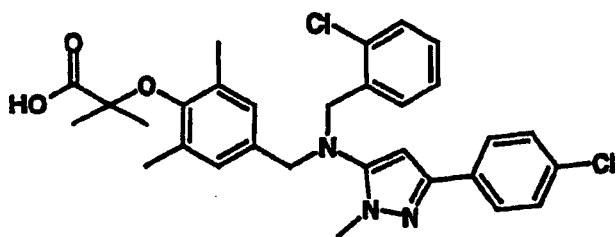
Beispiel 7:

2-[4-({(2-Chlor-benzyl)-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0163] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 15 (1 g, 3 mmol) und Zwischenprodukt 3 (2 g, 2 äq.) aus, und dies ergab die Titelverbindung (1,1 g, 1,9 mmol) in einem 63%igen Ertrag nach Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM.

[APCI MS] m/z: 581 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,63 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



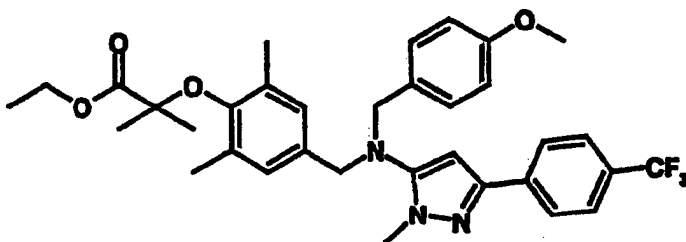
Beispiel 8:

2-[4-(((2-Chlor-benzyl)-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino)-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0164] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 7 (1 g, 1,72 mmol) aus, um die Titelverbindung als einen gelben Schaum (180 mg, 0,33 mmol) in einem 20%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 552 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,48 (s, 6H).

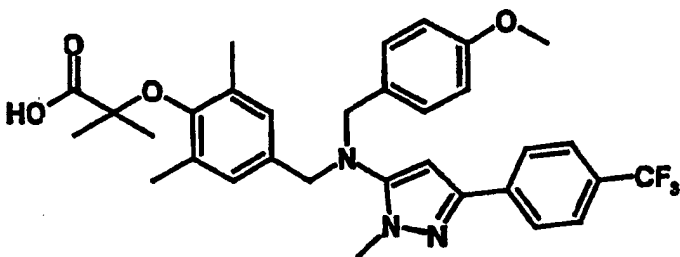


Beispiel 9:

2-[4-(((4-Methoxy-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino)-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0165] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 20 (1 g, 2,7 mmol) und Zwischenprodukt 3 (1,82 g, 2 äq.) aus, und dies ergab die Titelverbindung (380 mg, 0,62 mmol) in einem 23%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98/02).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (t, 3H).



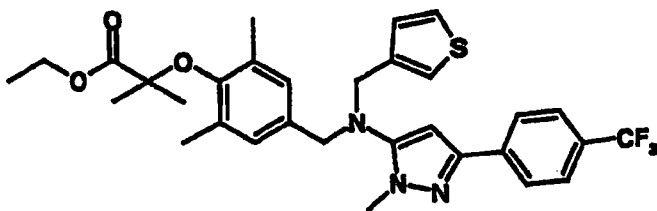
Beispiel 10:

2-[4-(((4-Methoxy-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino)-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0166] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 9 (350 mg, 1,64 mmol) aus, um die Titelverbindung als einen weißen Schaum (260 mg, 0,45 mmol) in einem 27%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 582 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).

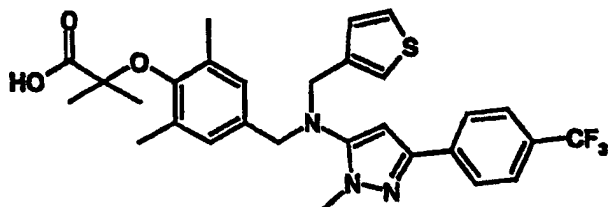


Beispiel 11:

2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0167] Es wurde dasselbe Verfahren wie in der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 22 (1 g, 3 mmol) und Zwischenprodukt 3 (2 g, 2 äq.) aus, um die Titelverbindung (180 mg, 1,45 mmol) in einem 48%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



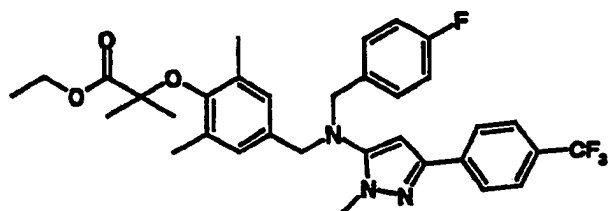
Beispiel 12:

2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0168] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 11 (800 mg, 1,4 mmol) aus, um die Titelverbindung als ein ockerfarbenes Pulver (528 mg, 0,45 mmol) in einem 69%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 558 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,49 (s, 6H).

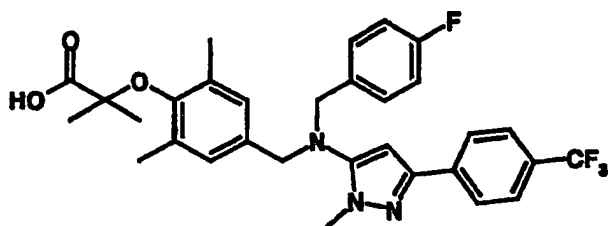


Beispiel 13:

2-[4-({(4-Fluor-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0169] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 24 (1 g, 2,86 mmol) und Zwischenprodukt 3 (1,88 g, 2 äq.) aus, und dies ergab die Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,79 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



Beispiel 14:

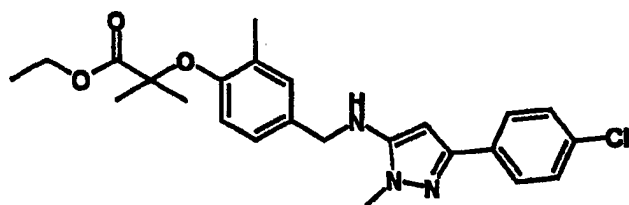
2-[4-((4-Fluor-benzyl)-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0170] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 13 aus, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver (400 mg, 0,7 mmol) in einem 24%igen Ertrag zu ergeben.

Smp.: > 90°C

[APCI MS] m/z: 570 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 7,79 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

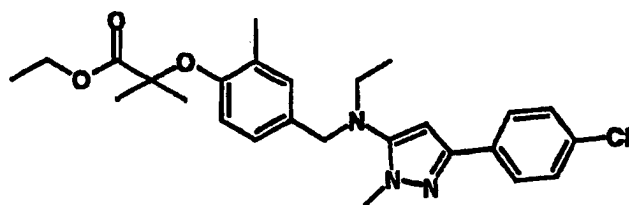


Beispiel 15:

2-[4-[[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino]-methyl]-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0171] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Zwischenprodukt 9 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 26 (2,4 g, 5,5 mmol) aus, um die Titelverbindung als Öl (1,85 g, 4,2 mmol) in einem 76%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,21 (q, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,22 (t, 3H).

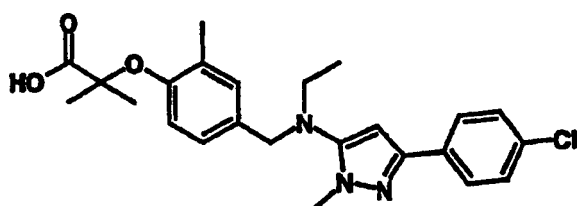


Beispiel 16:

2-[4-([5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino)-methyl]-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0172] Eine Lösung von Beispiel 15 (1,8 g, 4 mmol) in MIK (50 ml) wurde mit Cs₂CO₃ (5 g, Überschuß) und Ethyliodid (2 ml) behandelt. Die resultierende Mischung wurde bei 95°C über Nacht unter Druck gerührt. Nach der Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat wurde verdampft. Der Rest wurde mit DCM verdünnt, mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und die Filtrationsverdampfung ergab die Titelverbindung (320 mg, 0,68 mmol) als ein Öl in einem 17%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,21 (q, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,22 (t, 6H).



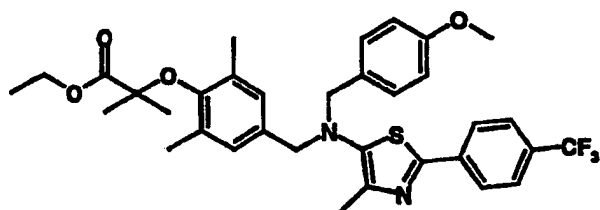
Beispiel 17:

2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino}-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0173] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 16 aus, um die Titelverbindung als weiße Kristalle (130 mg, 0,29 mmol) in einem 43%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

Smp.: 208°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 13,04 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,08 (m, 3H).

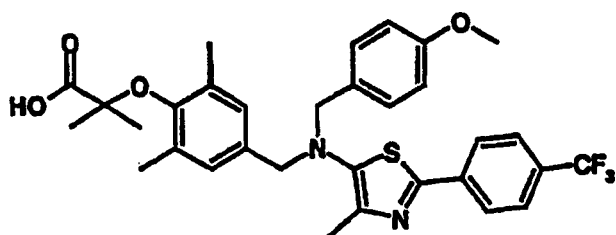


Beispiel 18:

2-[4-({(4-Methoxy-phenyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0174] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 28 (860 mg, 2,3 mmol) und Zwischenprodukt 3 (1,5 g, 2 äq.) aus, um die Titelverbindung (800 mg, 1,28 mmol) als ein gelbes Öl in einem 55,5%igen Ertrag zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).

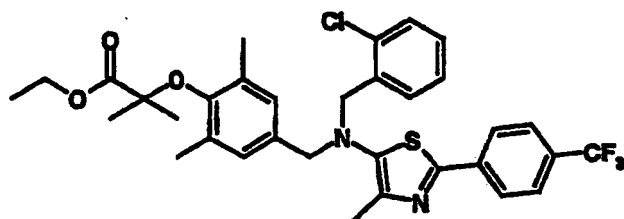


Beispiel 19:

2-[4-({(4-Methoxy-phenyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0175] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 18 aus, um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (530 mg, 0,89 mmol) in einem 74%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (95/05) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 599 (MH⁺)

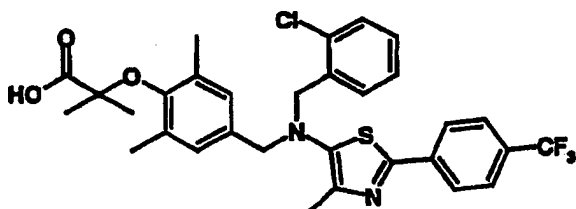


Beispiel 20:

2-[4-((2-Chlor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0176] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 30 (1 g, 2,6 mmol) und Zwischenprodukt 3 (1,72 g, 2 äq.) aus, um die Titelverbindung (480 mg, 0,76 mmol) als ein oranges Öl in einem 29%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98/02) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



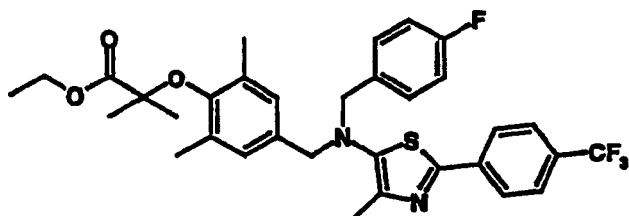
Beispiel 21:

2-[4-((2-Chlor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0177] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 20 aus, um die Titelverbindung als ein weißes Pulver (450 mg, 0,75 mmol) in einem 98%igen Ertrag nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 603 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,97 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

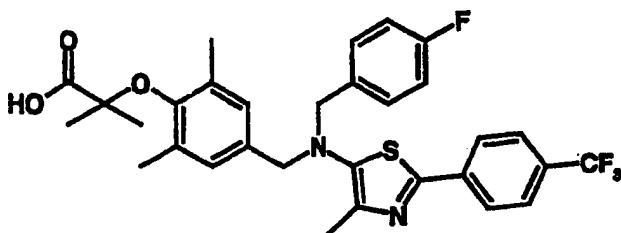


Beispiel 22:

2-[4-((4-Fluor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester

[0178] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 1 angewendet, aber man ging von Zwischenprodukt 32 (1 g, 2,7 mmol) und Zwischenprodukt 3 (1,8 g, 2 äq.) aus, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben, das direkt nach der Reinigung durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von DCM/MeOH (98/02) verwendet wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,86 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,16 (s, 9H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, 3H).



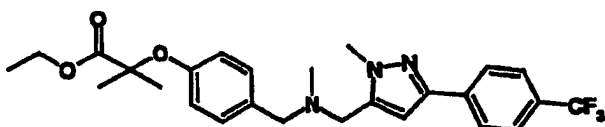
Beispiel 23:

2-[4-((4-Fluor-benzyl)-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino)-methyl]-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure

[0179] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 2 angewendet, aber man ging von Beispiel 22 aus, um die Titelverbindung als ein gelbes Pulver (540 mg, 0,92 mmol) in einem 34%igen Ertrag zu ergeben (2 Schritte).

[APCI MS] m/z: 587 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8,17 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,52 (s, H).

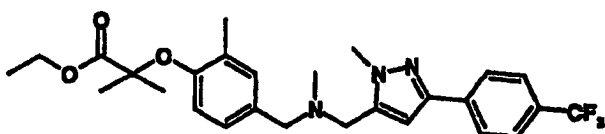


Beispiel 24:

2-Methyl-2-[4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0180] Eine Mischung aus Zwischenprodukt 49 (0,2 g, 0,79 mmol), Zwischenprodukt 70 (0,27 g, 1,05 äq.) und K₂CO₃ (0,132 g, 1,2 äq.) in Aceton (30 ml) wurde unter Rückfluß während 1 Stunde erhitzt und in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit CH₂Cl₂ wurde die organische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet und dann konzentriert. Der Rest wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, Elution mit CH₂Cl₂/MeOH (98/2). Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl (0,16 g, 41,06%) erhalten.

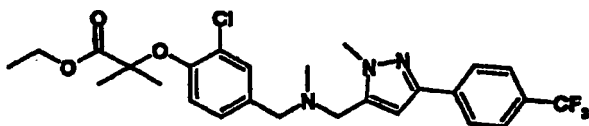
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,5 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 25:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0181] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50 und Zwischenprodukt 70. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten.

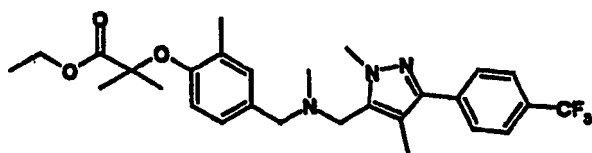


Beispiel 26:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0182] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 (0,27 g, 0,94 mmol) und Zwischenprodukt 70 (0,3 g, 1 äq.). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,4 g, 80,80%).

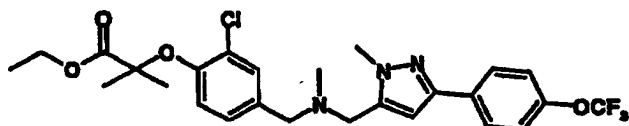
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,9 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 27:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1,4-dimethyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

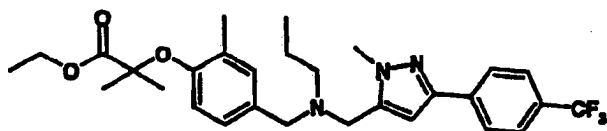
[0183] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl erhalten.



Beispiel 28:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-methyl-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

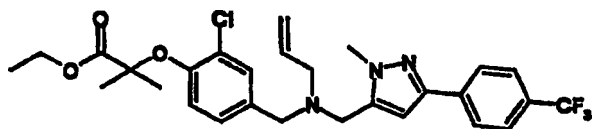
[0184] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50 und. Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl (X g, X%) erhalten.



Beispiel 29:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0185] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 52 (0,24 g, 0,82 mmol) und Zwischenprodukt 70 (0,26 g, 0,82 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,41 g, 94,26%).

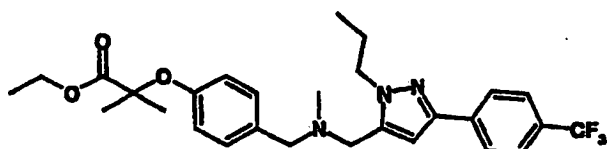


Beispiel 30:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-methyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0186] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 45 (0,3 g, 0,96 mmol) und Zwischenprodukt 70 (0,31 g, 0,96 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,36 g, 68,02%).

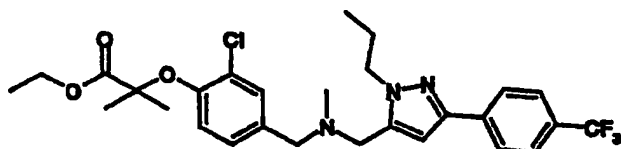
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,9 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,2 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 31:

2-Methyl-2-[4-((1-propyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

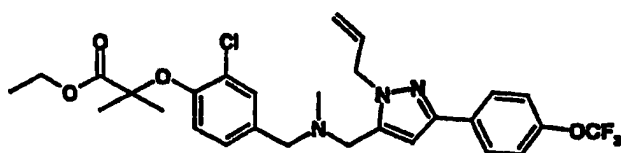
[0187] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 49 und Zwischenprodukt 71. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 32:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-propyl-3-(4-trifluoromethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0188] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 und Zwischenprodukt 71. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

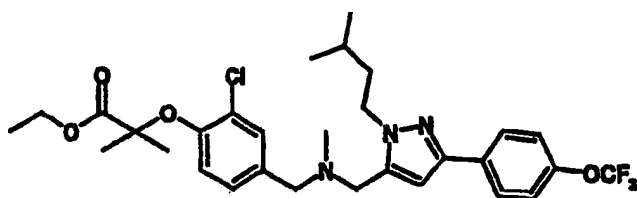


Beispiel 33:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-propen-2-yl)-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0189] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 (0,3 g, 1,05 mmol) und Zwischenprodukt 72 (0,38 g, 1,05 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,42 g, 70,68%).

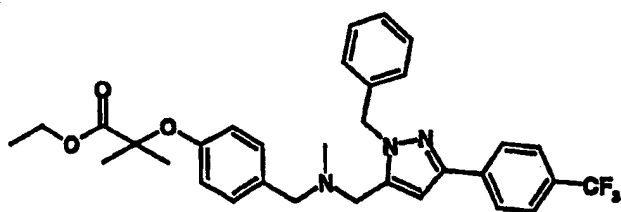
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,35 (sd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,3 (t, 3H).



Beispiel 34:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-(3-methyl-butyl)-3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

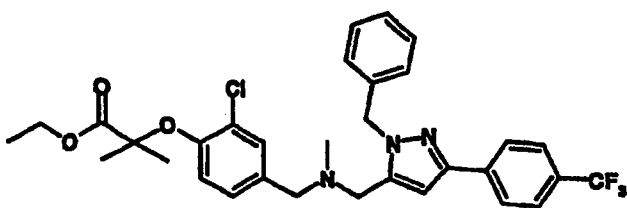
[0190] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 (0,24 g, 0,84 mmol) und Zwischenprodukt 73 (0,33 g, 0,84 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 35:

2-Methyl-2-[4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

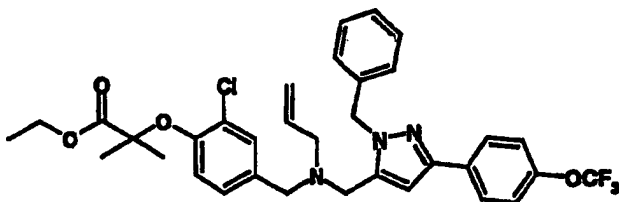
[0191] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 49 und Zwischenprodukt 74. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 36

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0192] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 und Zwischenprodukt 74. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

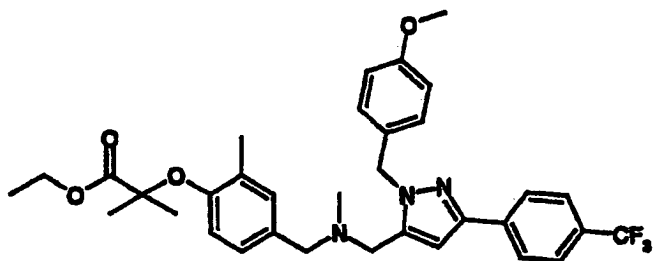


Beispiel 37:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0193] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 45 (0,2 g, 0,64 mmol) und Zwischenprodukt 75 (0,27 g, 0,64 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,31 g, 75,26%).

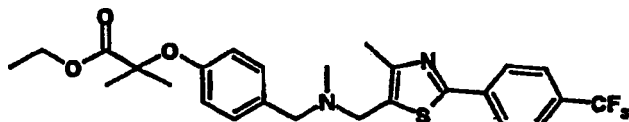
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,05 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,4 (s, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3 (m, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 38:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-amino methyl)phenoxy]propionsäureethylester

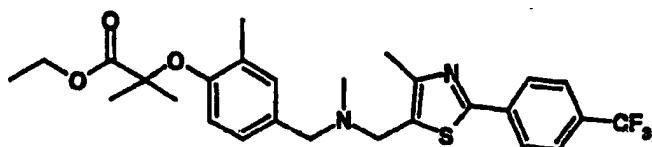
[0194] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50. Die Titelverbindung wurde als ein erhalten.



Referenzbeispiel 39:

2-Methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-methyl-amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

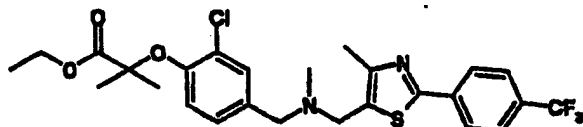
[0195] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 49 und Zwischenprodukt 78. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 40 (Referenz):

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-methyl-amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

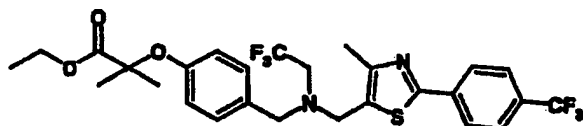
[0196] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50 und Zwischenprodukt 78. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 41 (Referenz):

2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-methyl-amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0197] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 und Zwischenprodukt 78. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

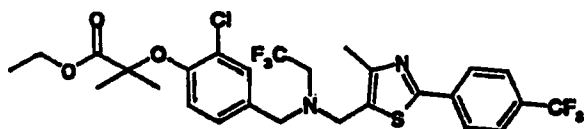


Beispiel 42:

2-Methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0198] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 41 (0,31 g, 0,97 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,32 g, 0,97 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,39 g, 69,92%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,15 (q, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

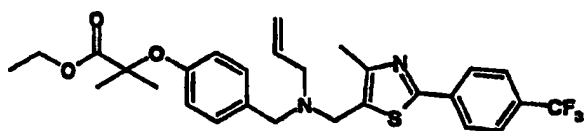


Beispiel 43:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0199] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 42 (0,3 g, 0,85 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,285 g, 0,85 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,48 g, 92,95%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,4 (sd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 4 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,2 (q, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,3 (t, 3H).

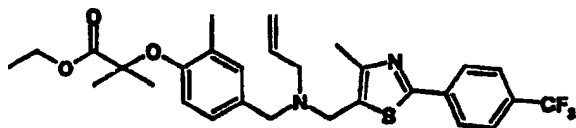


Beispiel 44:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0200] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 43 (0,35 g, 1,26 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,42 g, 1,26 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein ekrüfarbener Feststoff (0,6 g, 89,26%) erhalten.

Smp.: 68°C

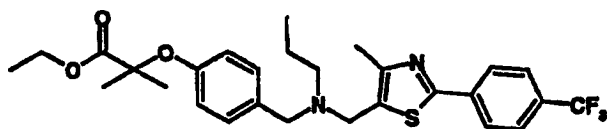


Beispiel 45:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0201] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 44 (0,3 g, 1,03 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,35 g, 1,03 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,4 g, 71,06%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,15 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

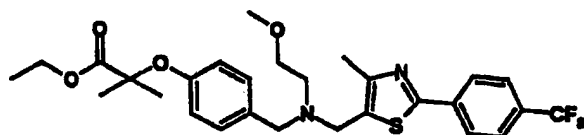


Beispiel 46:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0202] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet. Die Titelverbindung

wurde als ein Öl erhalten.

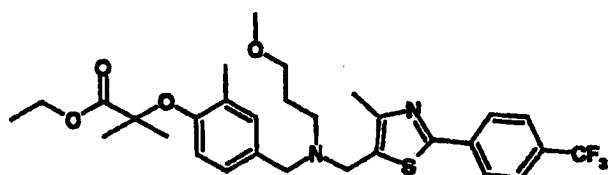


Beispiel 47:

2-Methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0203] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 46 (0,3 g, 1,02 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,34 g, 1,02 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,56 g, 99%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,2 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,2 (t, 3H).

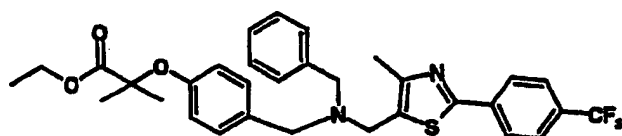


Beispiel 48:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(3-methoxypropyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0204] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 47 (0,3 g, 0,93 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,312 g, 0,93 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,53 g, 98,72%) erhalten.

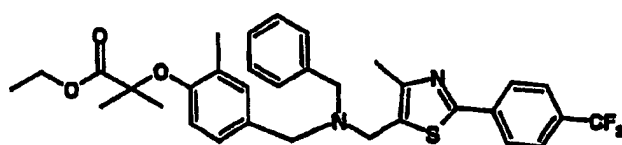
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,1 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 49:

2-Methyl-2-[4-[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

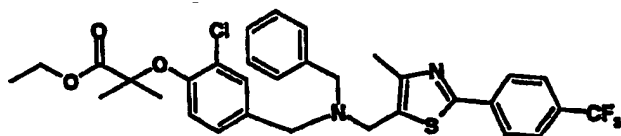
[0205] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.



Beispiel 50:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(benzyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0206] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

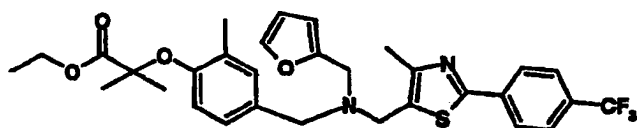


Beispiel 51:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(benzyl)amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0207] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 53 (0,3 g, 0,83 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,28 g, 0,83 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,35 g, 68,41%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (m, 6H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

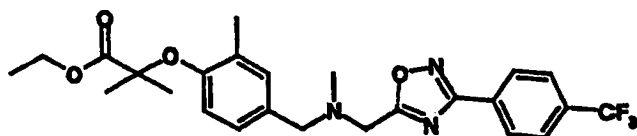


Beispiel 52:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(furan-2-ylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0208] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 53 (0,3 g, 0,91 mmol) und Zwischenprodukt 78 (0,304 g, 0,91 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,49 g, 92,26%) erhalten.

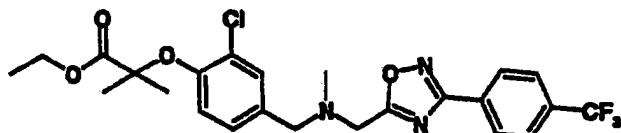
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (sd, 1H), 7,15 (sd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35 (sd, 1H), 6,2 (sd, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



Beispiel 53:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl]phenoxy]propionsäureethylester

[0209] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 50. Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten.

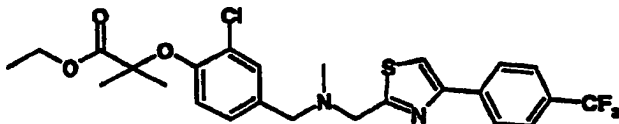


Beispiel 54:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0210] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 (0,32 g, 1,12 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl erhalten (0,38 g, 66,28%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,25 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (sd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 1,3 (t, 3H).

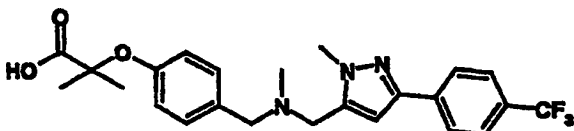


Beispiel 55:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((4-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-2-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester

[0211] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 24 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 51 (0,3 g, 1,05 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (0,3 g, 54,22%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,4 (sd, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).



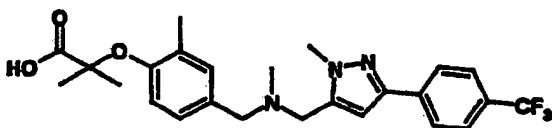
Beispiel 56:

2-Methyl-2-[4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

[0212] Eine Mischung aus Beispiel 24 (0,16 g, 0,33 mmol) und NaOH 1 N (0,65 ml, 2 äq.) in EtOH (20 ml) wurde bei 60°C über Nacht erhitzt und dann abgekühlt. Eine Lösung aus HCl 1 N (0,65 ml) wurde zugegeben und die Lösung wurde zur Trockene konzentriert. Der Rest wurde in einer Mischung aus CH₂Cl₂/MeOH (9/1) aufgenommen, die Salze wurden abgefiltert und das Filtrat zur Trockne konzentriert, um einen Feststoff zu ergeben. Nach der Kristallisierung von Diisopropyloxid, wurde die Titelverbindung als gelbe Kristalle (0,065 g, 43,1%) erhalten.

Smp.: 216°C

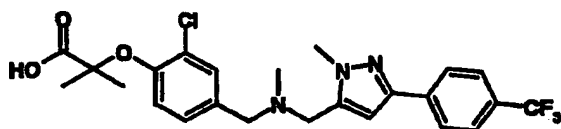
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,5 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (d, 2H), 4,25 und 4,05 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (s, 6H).



Beispiel 57:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

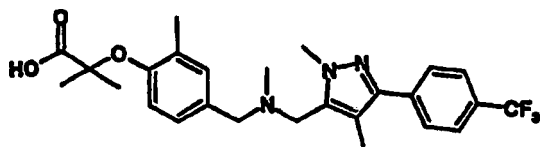
[0213] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 25. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 58:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

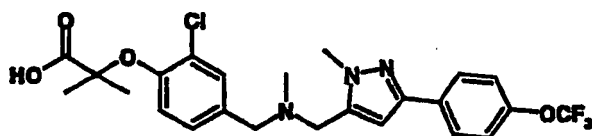
[0214] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 26 (0,4 g, 0,76 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.
Smp.: 157°C



Beispiel 59:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1,4-dimethyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

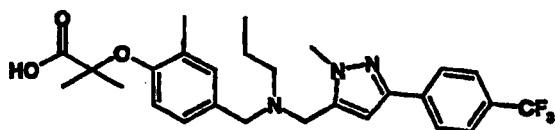
[0215] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 27. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 60:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluoromethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

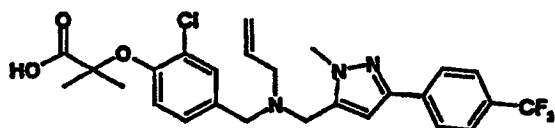
[0216] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 28. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 61:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

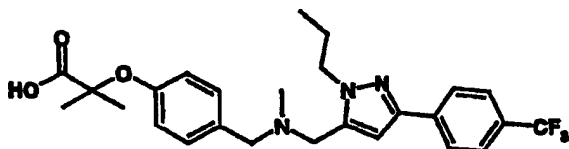
[0217] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 29 (0,41 g, 0,77 mmol). Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (0,13 g, 33,47%).
Smp.: 184°C



Beispiel 62:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl
)phenoxy]propionsäure

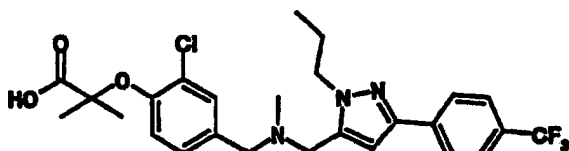
[0218] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 30 (0,36 g, 0,65 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (0,24 g, 70,25%) erhalten. Smp.: 162°C



Beispiel 63:

2-Methyl-2-[4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

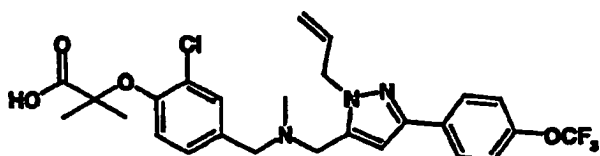
[0219] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 31. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 64:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

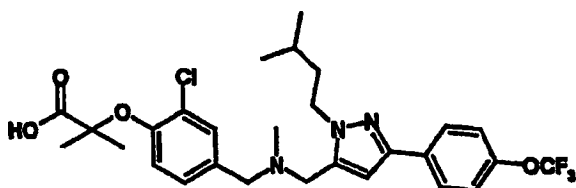
[0220] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 31. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 65:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-(propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

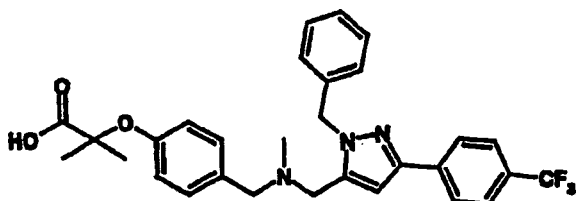
[0221] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 33 (0,42 g, 0,74 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein farbloses Öl (0,31 g, 77,65%) erhalten.
Smp.: 173°C



Beispiel 66:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

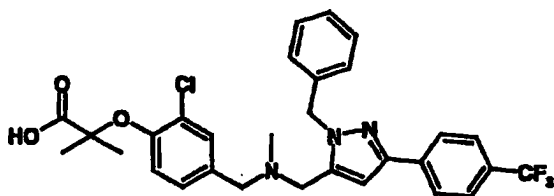
[0222] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 34 (0,43 g, 7,22 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (0,16 g, 39,05%) erhalten. Smp.: 90°C



Beispiel 67:

2-Methyl-2-[4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

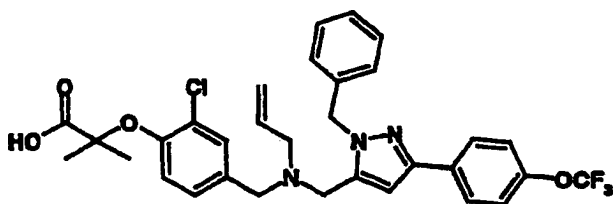
[0223] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 35. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 68:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

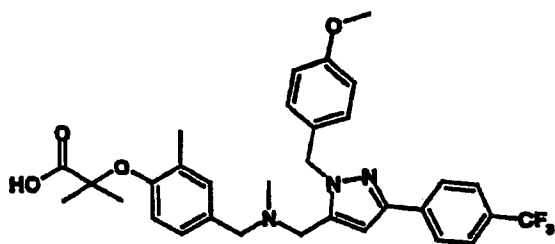
[0224] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 36. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 69:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

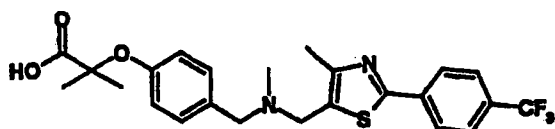
[0225] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 37 (0,31 g, 0,48 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff (0,26 g, 87,71%) erhalten. Smp.: 130°C



Beispiel 70:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluoromethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-amino)methyl]phenoxy]propionsäure

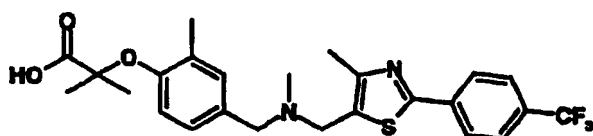
[0226] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 38. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Referenzbeispiel 71:

2-Methyl-2-[4-(((4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-methyl-amino)methyl]phenoxy]propionsäure

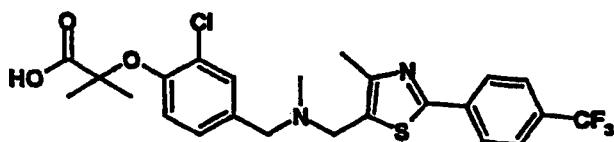
[0227] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 39. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 72 (Referenz):

2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-methyl-amino)methyl]phenoxy]propionsäure

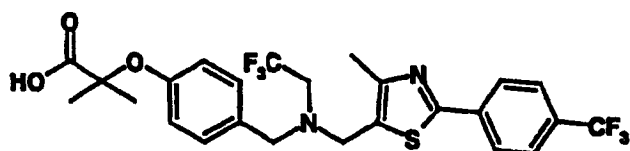
[0228] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 40. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 73 (Referenz):

2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-methyl-amino)methyl]phenoxy]propionsäure

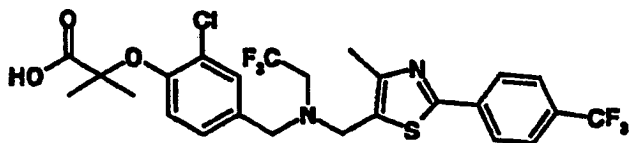
[0229] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 41. Die Titelverbindung wurde als ein weißer Feststoff erhalten.



Beispiel 74:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

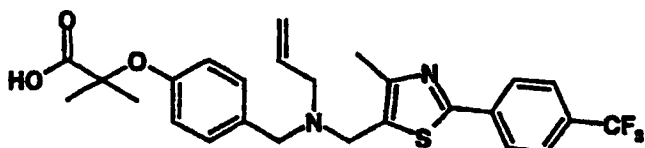
[0230] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 42 (0,39 g, 0,68 mmol). Die Titelverbindung wurde als ekrüfarbige Kristalle (251 mg, 67,66%) erhalten. Smp.: 130–132°C



Beispiel 75:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

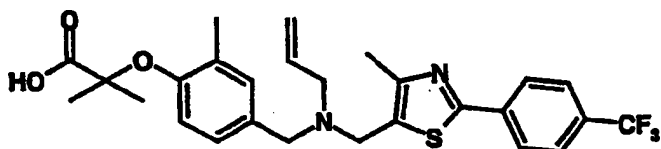
[0231] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 43 (0,48 g, 0,79 mmol). Die Titelverbindung wurde als ekrüfarbige Kristalle (0,296 g, 64,64%) erhalten. Smp.: 118–120°C.



Beispiel 76:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

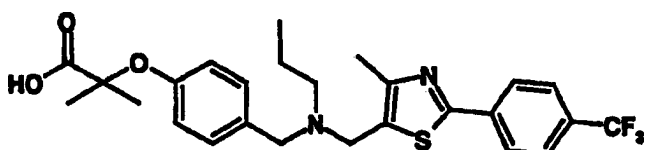
[0232] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 44 (0,6 g, 1,13 mmol). Die Titelverbindung wurde als ekrüfarbige Kristalle (0,55 g, 90,22%) erhalten. Smp.: 110°C



Beispiel 77:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

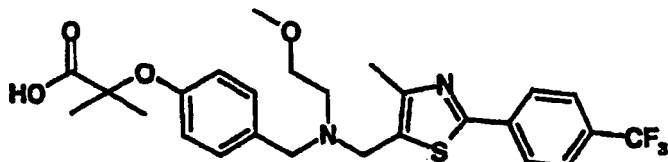
[0233] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 45 (0,4 g, 0,73 mmol). Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle (0,275 g, 72,47%) erhalten. Smp.: 119°C.



Beispiel 78:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

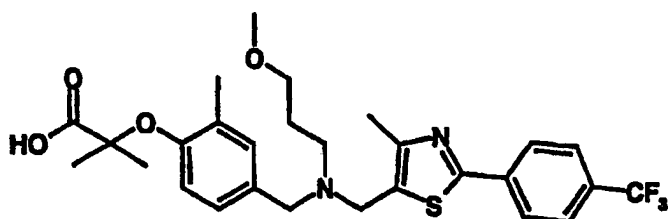
[0234] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 46. Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle erhalten.



Beispiel 79:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

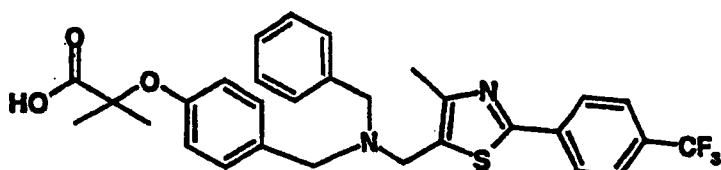
[0235] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 47 (0,56 g, 1,02 mmol). Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle erhalten.
Smp.: 160°C



Beispiel 80:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(3-methoxypropyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

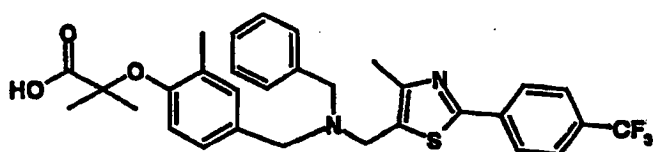
[0236] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 48 (0,53 g, 0,92 mmol). Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle (0,403 g, 79,91%) erhalten.
Smp.: 106°C



Beispiel 81:

2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

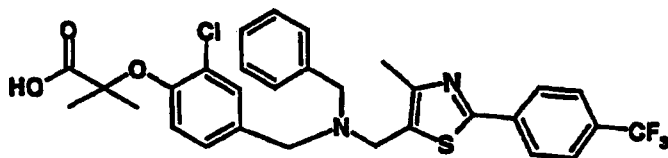
[0237] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 49. Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle erhalten.



Beispiel 82:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

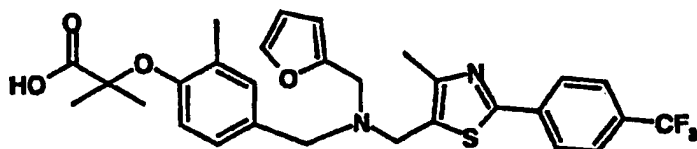
[0238] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 50. Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle erhalten.



Beispiel 83:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

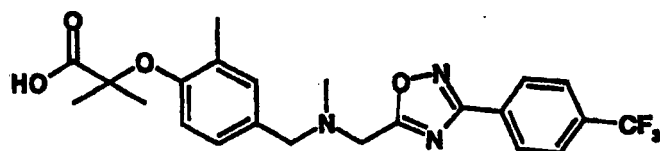
[0239] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 51 (0,35 g, 0,57 mmol). Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle erhalten (0,261 g, 78,12%). Smp.: 111°C



Beispiel 84:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure

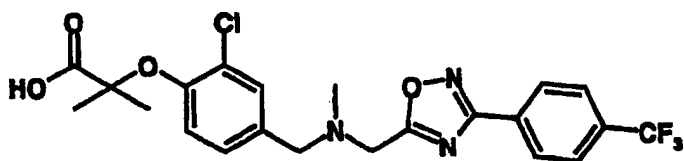
[0240] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 52 (0,49 g, 0,84 mmol). Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle (0,206 g, 44,15%) erhalten. Smp.: 90°C



Beispiel 85:

2-Methyl-2-[2-methyl-4-((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

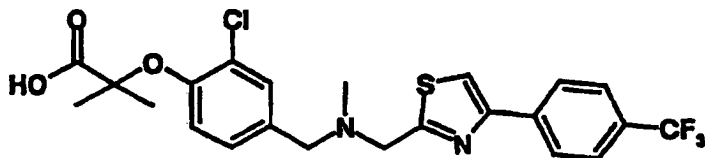
[0241] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 53. Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle erhalten.



Beispiel 86:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((3-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

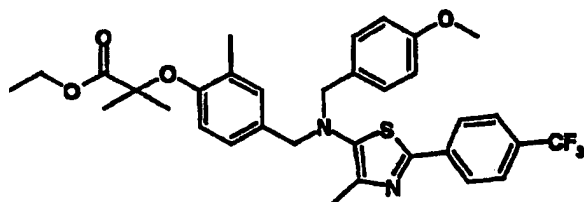
[0242] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 54 (0,38 g, 0,74 mmol). Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle (0,3 g, 83,52%) erhalten. Smp.: 156–158°C



Beispiel 87:

2-Methyl-2-[2-chlor-4-((4-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-2-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäure

[0243] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 56 angewendet, ausgehend von Beispiel 55 (0,3 g, 0,57 mmol). Die Titelverbindung wurde als hellgelbe Kristalle (0,16 g, 56,33%) erhalten. Smp.: 90°C

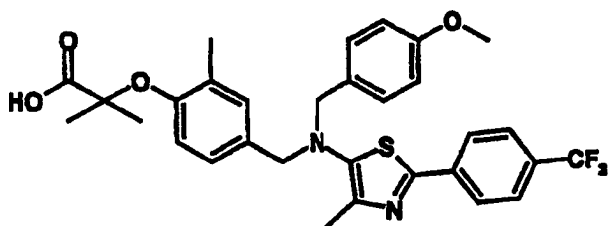


Beispiel 88:

Trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino)methyl}-2-methylphenoxy)propionsäureethylester

[0244] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 28 (1,91 g, 5,05 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (1,27 g, 0,8 äq.) und Cs_2CO_3 (2,14 g, 1,3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluß über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, dann mit CH_2Cl_2 ausgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 /Cyclohexan (90/10), um die Titelverbindung als ein Öl (900 mg, 29%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 613 (MH⁺)



Beispiel 89:

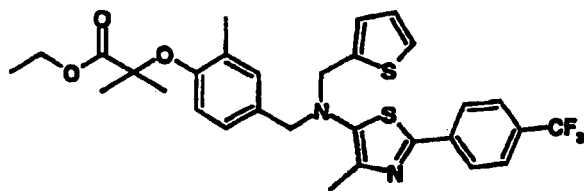
2-Methyl-2-(4-{([4-methoxybenzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino)methyl}-2-methylphenoxy)propionsäure

[0245] Zu einer Lösung aus Beispiel 88 (900 mg, 1,47 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (4,4 ml, 3 äq) zugegeben und die Reaktion wurde bei 80°C für 2 h gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion abgekühlt, zur Trockne verdampft, mit 1 N HCl aufgenommen, mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), dann CH_2Cl_2 /MeOH (95/5), um die Titelverbindung als ein blaßbraunes Öl (140 mg, 16%) zu

ergeben.

[APCI MS] m/z: 585 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).



Beispiel 90:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)thiophen-2-ylmethylamino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

[0246] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 80 (1,74 g, 4,9 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (1,24 g, 0,8 äq.) und Cs₂CO₃ (2,08 g, 1,3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 105°C über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, dann mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂, um die Titelverbindung als ein oranges Öl (780 mg, 27%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,75 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,00 (t, 3H).



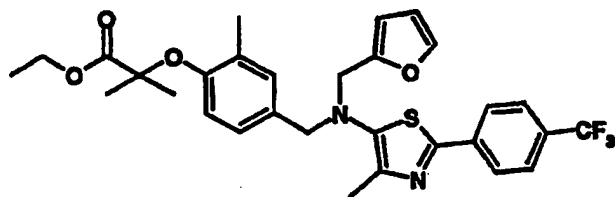
Beispiel 91:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)thiophen-2-ylmethylamino)methyl)phenoxy)propionsäure

[0247] Zu einer Lösung aus Beispiel 90 (780 mg, 1,32 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (4 ml, 3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 80°C für 2 h gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion gekühlt, zur Trockne verdampft, mit 1 N HCl aufgenommen, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂ (100%), dann CH₂Cl₂/MeOH (90/10), um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff zu ergeben (410 mg, 55,4%).

[APCI MS] m/z: 561 (MH⁺)

Smp.: 100°C (wird klebrig)



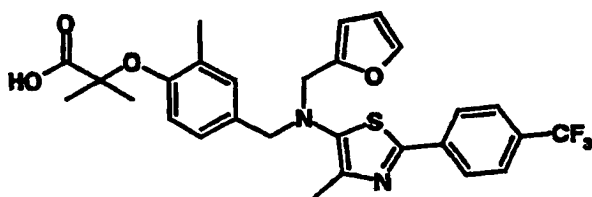
Beispiel 92:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester

[0248] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 82 (540 mg, 1,6 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (1 g, 2 äq.) und Cs_2CO_3 (1,04 g, 2 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 105°C über Nacht gerührt. Nach Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, dann mit EtOAc aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit Cyclohexan/EtOAc (95/5), um die Titelverbindung als ein gelbes Öl (120 mg, 13%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 573 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,10 (t, 3H).



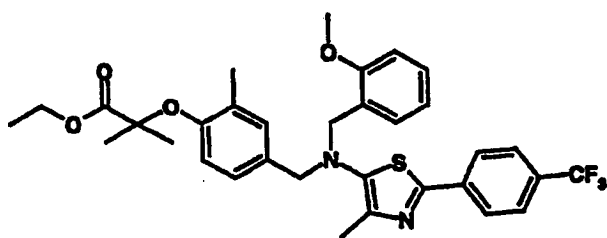
Beispiel 93:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino)methyl}phenoxy)propionsäure

[0249] Zu einer Lösung aus Beispiel 92 (120 mg, 0,21 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (0,63 ml, 3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 70°C für 2 h gerührt. Es wurden weitere 3 äq. 1 N NaOH zugegeben und die Reaktion wurde für zusätzliche 2 h bei 70°C gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion abgekühlt, zur Trockne verdampft, mit 1 N HCl aufgenommen, das Präzipitat gesammelt und mit Wasser gewaschen. Das Präzipitat trocknete unter Vakuum, um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (110 mg, 96%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 545 (MH⁺)

Smp.: 80°C (wird klebrig)

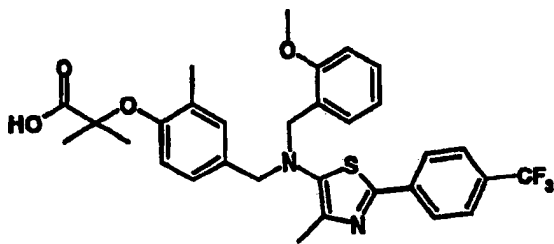


Beispiel 94:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester

[0250] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 84 (784 mg, 2,1 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (662 mg, 1 äq.) und Cs_2CO_3 (1,03 g, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 105°C für 48 h gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, der Rest wurde mit CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 /Cyclohexan (90/10), um die Titelverbindung als ein reines Öl (520 mg, 40%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 613 (MH⁺)



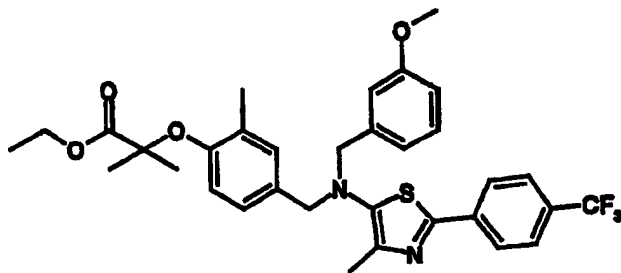
Beispiel 95:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino}methyl}phenoxy)propionsäure

[0251] Zu einer Lösung aus Beispiel 94 (520 g, 0,85 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (2,5 ml, 3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 80°C für 1 h gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion abgekühlt, zur Trockne verdampft, mit 1 N HCl aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂ (100%), dann CH₂Cl₂/MeOH (95/5), um die Titelverbindung als ein gelbes Öl zu ergeben (80 mg, 16%).

[APCI MS] m/z: 585 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

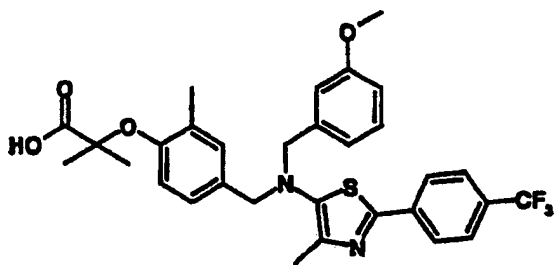


Beispiel 96:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl)[3-methoxybenzyl]amino)methyl)phenoxypionsäureethylester

[0252] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 86 (1,08 g, 2,84 mmol) in 3-Methylbutan-2-ol (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (895 mg, 1 äq.) und Cs_2CO_3 (1,39 g, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion bei 105°C über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft und der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 , um die Titelverbindung als ein unreines gelbes Öl (450 mg, 26%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 613 (MH⁺)



Beispiel 97:

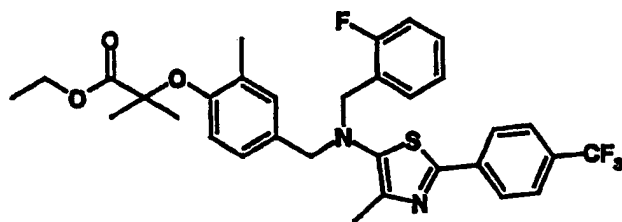
2-Methyl-2-(2-methyl-4-{{[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]}[3-methoxybenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure

[0253] Zu einer Lösung aus Beispiel 96 (450 mg, 0,29 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (0,9 ml, 3 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 85°C 1 h gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion abgekühlt, zur Trockne verdampft, mit 1 N HCl aufgenommen, mit CH₂Cl₂ extrahiert

und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), um die Titelverbindung als einen gelben Feststoff (60 mg, 34%) zu ergeben.

[APCI MS] m/z: 585 (MH⁺)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

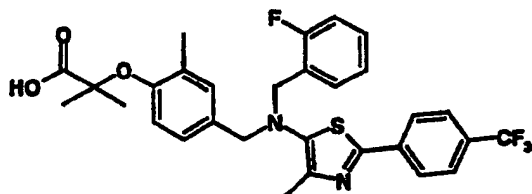


Beispiel 98:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl)[2-fluorobenzyl]amino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

[0254] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 88 (1 g, 27,3 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (1,2 g, 1,4 äq.) und feingeteiltes K_2CO_3 (630 mg, 1,2 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 80°C über Nacht gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, der Rest in Wasser aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 , um die Titelverbindung als ein Öl (400 mg, 24%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00-6,85 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 4,0 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,15 (t, 3H).

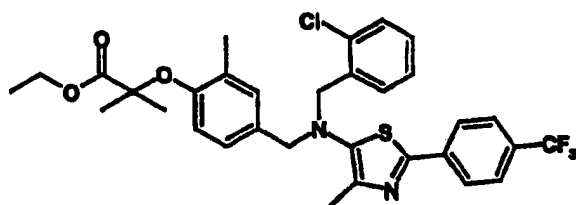


Beispiel 99:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl)[2-fluorobenzyl]amino)methyl)phenoxy)propionsäure

[0255] Zu einer Lösung aus Beispiel 98 (400 mg, 0,68 mmol) in EtOH (20 ml) wurde 1 N NaOH (20 ml, 30 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 85°C für 2 h gerührt. Als das gesamte Ausgangsmaterial verschwunden war, wurde die Reaktion abgekühlt, zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl auf pH 6 neutralisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2), um die Titelverbindung als ein Öl (120 mg, 32%) zu ergeben.

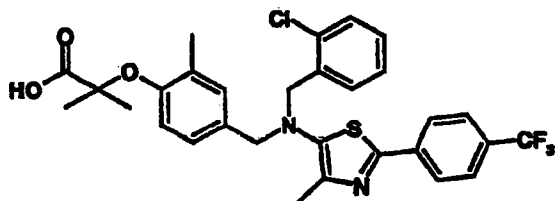
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).



Beispiel 100:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester

[0256] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung von Zwischenprodukt 98 angewendet, ausgehend von Zwischenprodukt 30 (1 g, 2,6 mmol) und Zwischenprodukt 39 (840 mg, 1 äq.). Die Titelverbindung wurde als ein dunkelgelbes Öl (460 mg, 29%) erhalten.

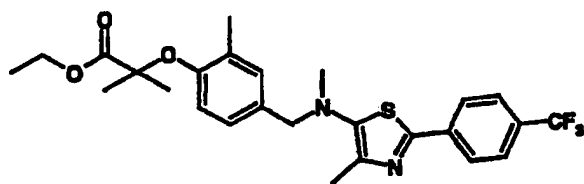


Beispiel 101:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäure

[0257] Es wurde dasselbe Verfahren wie bei der Herstellung aus Beispiel 99 angewendet, ausgehend von Beispiel 100 (0,46 g, 0,75 mmol). Die Titelverbindung wurde als ein Öl (100 mg, 22%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,00 (bs, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

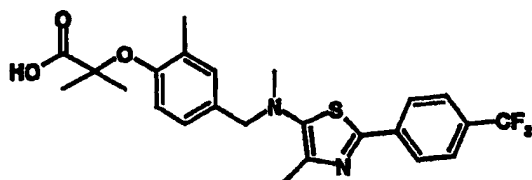


Beispiel 102:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{([4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][methyl]amino)methyl}phenoxy)propionsäureethylester

[0258] Zu Zwischenprodukt 90 (1 g, 2 mmol) in THF (20 ml) wurde NaH (170 mg, 2 äq.) zugegeben und die Mischung für 30 min gerührt. Zur Mischung wurde dann MeI (0,14 ml, 1,1 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 50°C für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockne verdampft, der Rest wurde mit CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rest wurde dann chromatographiert, Elution mit CH₂Cl₂ (100%), dann CH₂Cl₂/MeOH (98/2), um die Titelverbindung als ein Öl (50 mg, 5%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,20 (bs, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,35 (t, 3H).



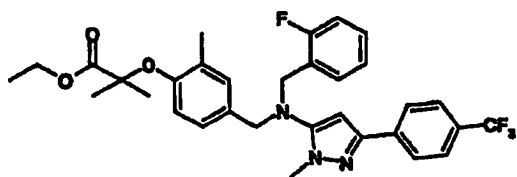
Beispiel 103:

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

[0259] Zu einer Lösung aus Beispiel 102 (50 mg, 0,5 mmol) in EtOH (20 ml) wurde ein Überschuß einer 1 N NaOH-Lösung zugegeben und die Mischung wurde bei 60°C für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt,

zur Trockne verdampft, der Rest mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl auf pH 7 neutralisiert und dann mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) und schließlich $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), um die Titelverbindung als ein Öl (10 mg, 20%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (bs, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

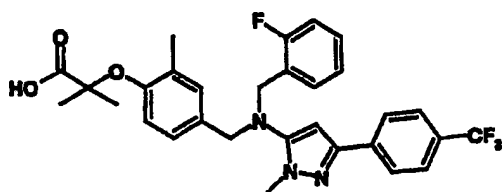


Beispiel 104:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl)[2-fluorbenzyl]amino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

[0260] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 92 (850 mg, 2,6 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde Zwischenprodukt 39 (1,25 g, 1,5 äq.) und K_2CO_3 (550 mg, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 100°C für 72 h gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) und schließlich $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), um die Titelverbindung als ein Öl (280 mg, 21%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).

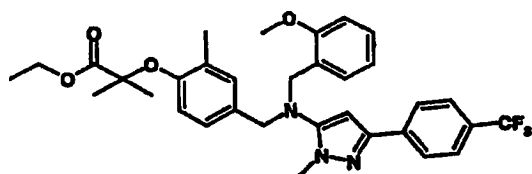


Beispiel 105:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl)[2-fluorbenzyl]amino)methyl)phenoxy)propionsäure

[0261] Zu einer Lösung aus Beispiel 104 (320 mg, 0,5 mmol) in EtOH (20 ml) wurde ein Überschuß einer 1 N NaOH-Lösung zugegeben und die Mischung wurde bei 50°C für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockne verdampft, und der Rest mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl auf pH 7 neutralisiert und dann mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als ein Öl (150 mg, 50%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00-6,80 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).



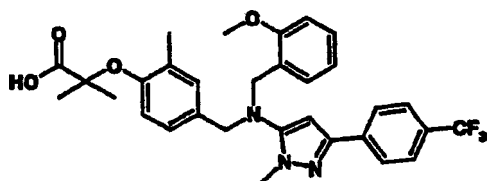
Beispiel 106 (Referenz):

2-Methyl-2-(2-methyl-4-((2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl)[2-methoxybenzyl]amino)methyl)phenoxy)propionsäureethylester

[0262] Zu einer Lösung aus Zwischenprodukt 94 (900 mg, 2,5 mmol) in 3-Methylbutan-2-on (20 ml) wurde

Zwischenprodukt 39 (1,18 g, 1,5 äq.) und K_2CO_3 (520 mg, 1,5 äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 100°C für 72 h gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion zur Trockne verdampft, mit Wasser aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), dann mit $CH_2Cl_2/MeOH$ (98/2) und schließlich $CH_2Cl_2/MeOH$ (95/5), um die Titelverbindung als ein Öl (280 mg, 20%) zu ergeben.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (bs, 1H), 7,05-6,85 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).



Beispiel 107:

2-Methyl-2-(2-methyl-4-{[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-methoxybenzyl]amino)methylphenoxy)propionsäure.

[0263] Zu einer Lösung aus Beispiel 106 (280 mg, 0,49 mmol) in EtOH (20 ml) wurde ein Überschuß einer 1 N NaOH-Lösung zugegeben und die Mischung wurde bei 50°C für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt, zur Trockne verdampft, der Rest mit Wasser aufgenommen, mit 1 N HCl auf pH 7 neutralisiert und dann mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, gefiltert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rest wurde dann chromatographiert, Elution mit CH_2Cl_2 (100%), $CH_2Cl_2/MeOH$ (99/1), $CH_2Cl_2/MeOH$ (98/2) und schließlich $CH_2Cl_2/MeOH$ (96/4), um die Titelverbindung als ein Öl (60 mg, 22%) zu ergeben.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,65 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (bs, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60.

[0264] Die folgenden Zwischenprodukt und Liganden wurden für die Bindungs- und Transfektions-Assays, die unten beschrieben werden, hergestellt:

(i) 2-[2-Methyl-4-({[4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]methyl}sulfanyl]phenoxy]essigsäure

[0265] Diese Verbindung wurde als eine PPARdelta-Referenz in den Transfektionsassays, die unten beschrieben werden, verwendet, und wurde gemäß dem Verfahren, über das in WO 200100603-A1 berichtet wird, hergestellt.

(ii) 2-Methyl-2-[4-({[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl]carbonyl}amino)methyl]-phenoxy]propionsäure

[0266] Diese Verbindung wurde als eine PPARalpha-Referenz in dem Transfektionsassay, der unten beschrieben wird, verwendet und wurde gemäß dem Verfahren, über das in WO200140207-A1 berichtet wird, hergestellt.

(iii) 5-[4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion

[0267] Diese Verbindung wurde als eine PPARgamma-Referenz in dem Transfektionsassay, der unten beschrieben wird, verwendet und wurde gemäß dem Verfahren, über das in J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977 berichtet wird, hergestellt.

Bindungsassay:

[0268] Es wurden Verbindungen auf ihre Fähigkeit an hPPARgamma, hPPARalpha und PPARdelta zu binden, unter Verwendung eines Scintillation Proximity Assays (SPA) getestet. Die PPAR-Ligandenbindungsdomäne (LBD) wurde in E. coli als polyHis-markierte Fusionsproteine exprimiert und gereinigt. Die LBD wurde dann mit Biotin markiert und auf Streptavidin-modifizierten Scintillations-Proximity-Kügelchen immobilisiert. Die Kügelchen wurden dann mit einer konstanten Menge des geeigneten Radioliganden (3H-BRL 49653 für

PPARgamma, radiomarkierte 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorphenyl)ureido)phenoxy)-2-methylbutansäure für hPPARalpha (siehe WO 00/08002) und markiertes GW 2433 (siehe Brown, P. J. et al., Chem. Biol. 4, 909–918 (1997) für die Struktur und Synthese dieses Liganden) für PPARdelta) und variablen Konzentrationen der Testverbindung inkubiert und nach der Äquilibrierung wurde die Radioaktivität, die an die Kügelchen gebunden war, durch einen Szintillationszähler gemessen. Die Menge an unspezifischer Bindung, wie durch Kontrollvertiefungen, die 50 µM des korrespondierenden unmarkierten Liganden enthielten, beurteilt wurde, wurde von jedem Datenpunkt subtrahiert. Für jede getestete Verbindung wurden Diagramme der Ligandenkonzentration gegen CPM von gebundenen Radioliganden konstruiert und offensichtliche KI-Werte wurden aus nicht-linearer Angleichung der letzten Quadrate der Daten unter Annahme von einfacher kompetitiver Bindung geschätzt. Über die Details dieses Assays wurde wo anders berichtet (siehe Blanchard, S. G. et al., Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain, Anal. Biochem., 257, 112–119 (1998)).

Transfektionsassay:

[0269] Verbindungen wurden auf ihre funktionelle Wirksamkeit in transienten Transfektionsassays in CV-1-Zellen auf ihre Fähigkeit, die PPAR-Untertypen zu aktivieren (Transaktivierungsassay) einem Screening unterzogen. Ein zuvor etabliertes chimäres Rezeptorsystem wurde verwendet, um den Vergleich der relativen transkriptionellen Aktivität der Rezeptor-Subtypen an dem gleichen Ziel-Gen zu ermöglichen und endogene Rezeptoraktivierung daran zu hindern, die Interpretation der Ergebnisse zu verkomplizieren. Siehe zum Beispiel Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An anti-diabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma), J. Biol. Chem., 270, 12953–6 (1995). Die Ligandenbindungsdomänen für Maus- und Mensch-PPAR-alpha, -PPARgamma und -PPARdelta wurden jeweils mit der Hefe-Transkriptionsfaktor GAL4-DNA-Bindungsdomäne fusioniert. CV-1-Zellen wurden transient mit Expressionsvektoren für die jeweiligen PPAR-Chimären zusammen mit einem Reporterkonstrukt, das 5 Kopien des GAL4-DNA-Bindungsortes enthielt, was die Expression von sezernierter placentaler alkalischer Phosphatase (SPAP) und beta-Galactosidase antreibt, transfiziert. Nach 16 h wurde das Medium durch DME-Medium, ergänzt mit 10% entfettetem fötalem Kälberserum und Testverbindung in der geeigneten Konzentration, ersetzt. Nach zusätzlichen 24 Stunden wurden die Zell-extrakte hergestellt und auf alkalische Phosphatase und beta-Galactosidase-Aktivität einem Assay unterzogen. Die alkalische Phosphatase-Aktivität wurde für die Transfektionseffizienz unter Verwendung der beta-Galactosidase-Aktivität als einem inneren Standard korrigiert (siehe zum Beispiel Kliewer, S. A. et al., Cell 83, 813–819 (1995)). Rosiglitazon (BRL 49653) wurde als eine positive Kontrolle in dem hPPARgamma-Assay verwendet. Die positive Kontrolle in dem hPPARalpha-Assays war 2-Methyl-2-[4-({[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl-carbonyl]amino}-methyl)-phenoxy]propionsäure. Die positive Kontrolle für PPARdelta-Assays war 2-[2-Methyl-4-({[4-methyl-2-{trifluormethyl}phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]phenoxy}essigsäure.

Patentansprüche

1. Verbindung, gewählt aus:

- 2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
- 2-[2,6-Dimethyl-4-({[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
- 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
- 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
- 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
- 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methyl-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
- 2-[4-({[2-Chlor-benzyl]-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
- 2-[4-({[2-Chlor-benzyl]-[5-(4-chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
- 2-[4-({[4-Methoxy-benzyl]-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
- 2-[4-({[4-Methoxy-benzyl]-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-

phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[2,6-Dimethyl-4-({[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-thiophen-3-ylmethyl-amino}-methyl)-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[4-Fluor-benzyl]-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[4-Fluor-benzyl]-[2-methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-(4-{[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl-amino]-methyl}-2-methyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino]-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[5-(4-Chlor-phenyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-ethyl-amino]-methyl)-2-methyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[4-Methoxy-phenyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[4-Methoxy-phenyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[2-Chlor-benzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[2-Chlor-benzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-[4-({[4-Fluor-benzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäureethylester;
 2-[4-({[4-Fluor-benzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-amino}-methyl)-2,6-dimethyl-phenoxy]-2-methyl-propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-(((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1,4-dimethyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-methyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-(3-methyl-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-((1-benzyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-((1-(4-methoxybenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-({[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino}methyl)phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-({[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)amino}methyl)phenoxy]propionsäureethylester;

thyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(3-methoxypropyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-amino]methyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(4-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-2-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(1,4-dimethyl-3-(4-trifluormethylphenyl))pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-propyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[(1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-propyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-(propen-2-yl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-methyl-3-butyl)-3-(4-trifluormethoxyphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[(1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-methyl-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[(1-benzyl-3-(4-trifluormethylphenyl))-pyrazol-5-yl)methyl-N-(propen-2-yl)-aminomethyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino]methyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-amino]methyl}phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino]methyl}pheno-

xy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propen-2-yl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(propyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-methoxyethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(3-methoxypropyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(benzyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylmethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl)-N-methyl-aminomethyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[3-(4-trifluormethylphenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)methyl)-N-methyl-aminomethyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-chlor-4-[[[4-(4-trifluormethylphenyl)-thiazol-2-yl)methyl)-N-methyl-aminomethyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[4-[[[4-methoxybenzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino]methyl]-2-methylphenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[4-[[[4-methoxybenzyl]-[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]amino]methyl]-2-methylphenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]thiophen-2-ylmethylamino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]thiophen-2-ylmethylamino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl]furan-2-ylmethylamino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-methoxybenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][3-methoxybenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][3-methoxybenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-fluorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-fluorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][2-chlorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][methyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)thiazol-5-yl][methyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-fluorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäureethylester;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-fluorbenzyl]amino]methyl]phenoxy]propionsäure;
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-[[[2-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-2H-pyrazol-3-yl][2-methoxybenzyl]amino]methyl]

}phenoxy)propionsäure
oder ein Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Verwendung in der Therapie.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.
4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Dyslipidämie, Syndrom X, Herzversagen, Hypercholesterolämie, kardiovaskulärer Erkrankung, Typ II Diabetes mellitus, Typ I Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Fettsucht, Anorexia bulimia und Anorexia nervosa.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen