



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 28 239 T2 2008.01.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 313 716 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 28 239.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/22616

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 963 733.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/016331

(86) PCT-Anmeldetag: 23.08.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 28.02.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.05.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.05.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.01.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

227234 P 23.08.2000 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

BROOKS, Dawn Alisa, Indianapolis, IN 46220, US;
GODFREY, Alexander Glenn, Mooresville, Indiana
46158, US; JONES, Sarah Beth, Greenwood,
Indiana 46142, US; MCCARTHY, James Ray,
Zionsville, IN 46077, US; RITO, Christopher John,
Martinsville, IN 46151, US; WINNEROSKI, Leonard
Larry, Greenwood, Indiana 46142, US; XU, Yanping,
Fishers, IN 46038, US

(54) Bezeichnung: OXAZOLYLARYLPROPIONSÄURE DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR AGONISTEN

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

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

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

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

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

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

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

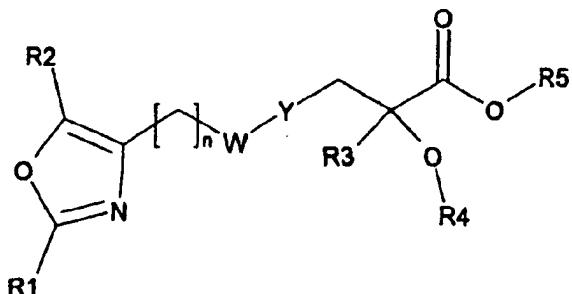
[0007] Die EP 0 930 299 A richtet sich auf Propionsäurederivate, wie hypoglykämische Mittel. J. Med. Chem. 1996, 39, 4783-4803 richtet sich auf die hypoglykämische Aktivität von 2-Methyl-2-phenoxy-3-phenylpropan-säuren. J. Med. Chem. 1998, 41, 5055-5069 richtet sich auf N-(2-Benzophenyl)-L-tyrosin-PPAR γ Agonisten. Die WO 02 16 332 A vom 28.2. 2002 richtet sich auf Oxazolylarylpropionsäurederivate und ihre Verwendung als PPAR Agonisten.

[0008] Die PPAR α und PPAR γ Rezeptoren sind bei Diabetes mellitus, kardiovaskulärer Erkrankung, Obesität und gastrointestinaler Erkrankung, wie entzündlicher Darmerkrankung beteiligt. Es existiert ein Bedarf für neue pharmazeutische Mittel, die diese Rezeptoren modulieren, um diese Erkrankungen oder Zustände zu verhindern.

dern, behandeln und/oder lindern, während die Nebenwirkungen derzeitiger Behandlung gelindert werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verbindungen, die durch die Strukturformel I dargestellt werden und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon:



Strukturformel I

[0010] In der Strukturformel I steht n für 2, 3 oder 4 und W steht für CH₂, CH(OH), C(O) oder O.R1 steht für eine unsubstituierte oder substituierte Thiophenylgruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Thiophenyl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Thiophenyl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin diese Gruppe substituiert ist und die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Carboxyl, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Cyano, CHO, Hydroxyl, C₁-C₄ Alkansäure und C(O)NR13R13, worin jedes R13 unabhängig für H oder C₁-C₄ Alkyl steht, R2 steht für H, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl oder Phenyl. Y steht für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe, die aus Thiophen-2,5-diyli oder Phenyl bestehen. R3 steht für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl. R4 steht für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl-, Chinolyl-, Pyridyl- oder Benzo[1,3]dioxol-5-ylgruppe. R5 steht für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl.

[0011] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die zumindest eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat, Hydrat oder Prodrug hiervon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Zustands, der vermittelt wird durch einen Peroxisom-proliferatoraktivierten Rezeptor.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt wird.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutisch annehmbaren Salze, Solvate und Hydrate hiervon dürften bei der Behandlung von Syndrom X, Typ II Diabetes, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Obesität, Koagulopathie, Bluthochdruck, Artherosklerose und anderen Störungen wirksam sein, die mit dem Syndrom X zusammenhängen und kardiovaskulären Erkrankungen brauchbar sein, indem sie eines oder mehrere der folgenden Stoffe bei Säugern verringern: Glucose, Insulin, Triglyceride, Fettsäuren und/oder Cholesterin. Zusätzlich zeigen die Verbindungen weniger Nebenwirkungen als Verbindungen, die derzeit zur Behandlung dieser Zustände verwendet werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0015] Die zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausdrücke haben die folgenden Bedeutungen.

[0016] Wie hierin beschrieben, umfassen die Alkylgruppen geradkettige oder verzweigte C₁-C₄ Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind.

[0017] Cycloalkylgruppen umfassen, wie sie hierin verwendet werden, C₃-C₈ Kohlenwasserstoffe, die partiell oder vollkommen gesättigt sind.

[0018] Wie hierin verwendet umfassen Arylgruppen carbocyclische aromatische Ringsysteme (beispielsweise Phenyl), fusionierte polycyclische aromatische Ringsysteme (beispielsweise Naphthyl und Anthracenyl) und aromatische Ringsysteme, die an carbocyclische nichtaromatische Ringsysteme gebunden sind (beispielsweise 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen). Heteroarylgruppen stehen, wie sie hierin verwendet werden, für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem Heteroatom, wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Heteroarylgruppen umfassen Thienyl (auch hierin bezeichnet als "Thiophenyl"), Pyridyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Isoxazolyl und Pyrimidinyl.

[0019] Eine Aryl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Arylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

[0020] Eine Heteroaryl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Heteroarylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

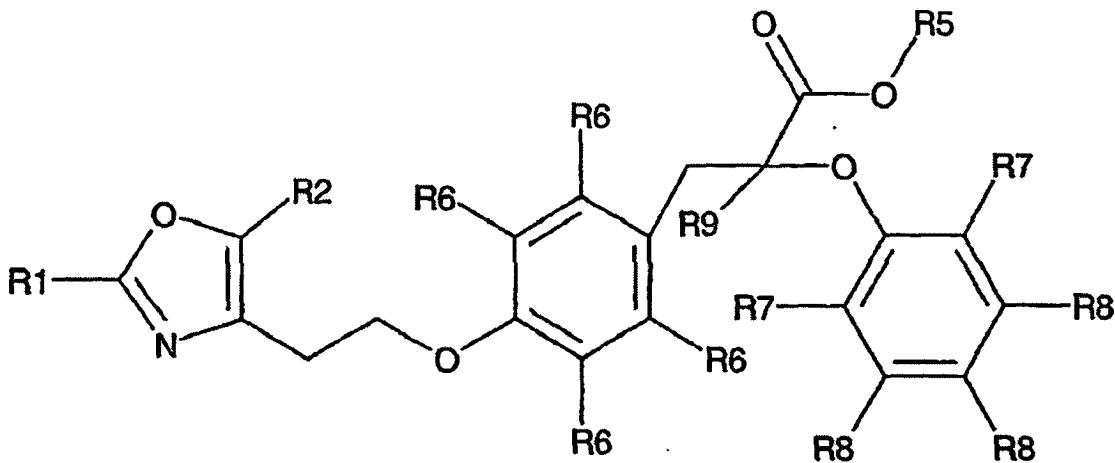
[0021] Eine Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe steht, wie sie hierin verwendet wird, für einen Cycloalkylsubstituenten, der an eine Verbindung durch eine Alkylgruppe gebunden ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

[0022] Eine Aminoalkylgruppe ist eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, die mit zumindest einem Amin substituiert ist, das durch -NR12N12 dargestellt wird, worin R12 jeweils unabhängig steht für ein C₁-C₆ Alkyl oder beide R12 mit dem Stickstoff zusammengenommen werden, an den sie gebunden sind, um ein fünf- oder sechsgliedriges Heterocycloalkyl zu bilden.

[0023] Substituenten für Aryl-, Heteroaryl- und Cycloalkylgruppen umfassen Halogen, Carboxyl, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Cyano, CHO, Hydroxyl, C₁-C₄ Alkansäure und -C(O)NR13R13, worin R13 jeweils unabhängig für H oder ein C₁-C₄ Alkyl steht.

[0024] Substituenten für Thiophen-2,5-diyl und Phenyl umfassen H, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl und C₁-C₄ Halogenalkoxy.

[0025] Vorzugsweise weisen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur auf, die durch die Strukturformel II dargestellt wird:

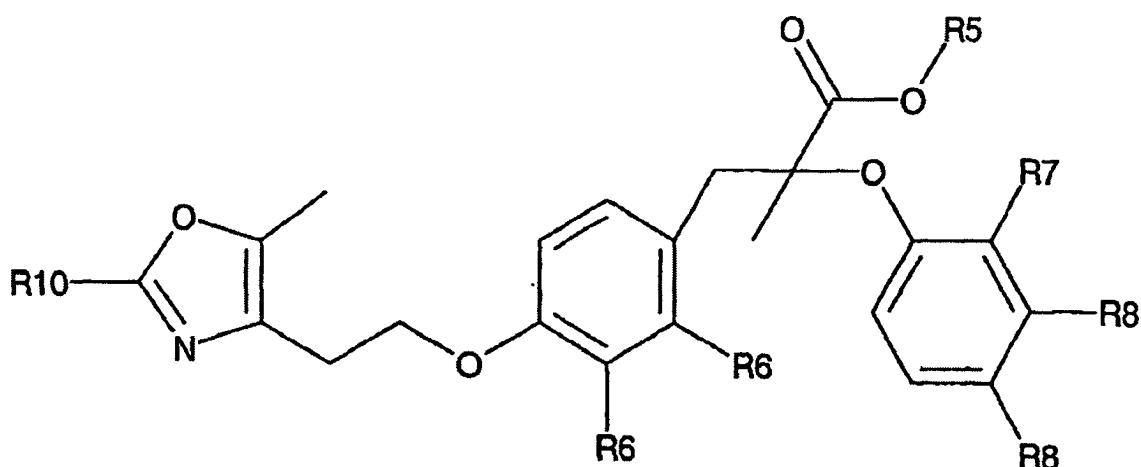


Strukturformel II

[0026] In der Strukturformel II sind R1, R2 und R5 wie für Strukturformel I definiert, während R6 jeweils unabhängig für H, C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Alkoxy steht. Zusätzlich stehen R7 jeweils unabhängig für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl oder Phenyl. R8 stehen jeweils unabhängig für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl, Phenyl oder bilden zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl. Ferner steht R9 für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl.

[0027] Beispiele für Verbindungen mit der Strukturformel II umfassen beispielsweise die in den Beispielen 1 bis 89 und 92 bis 140 beschriebenen.

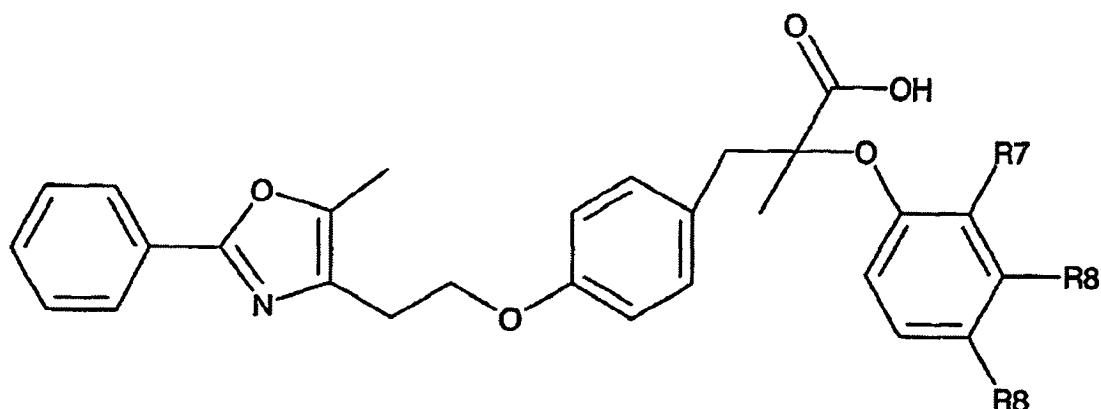
[0028] Bevorzugter haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit ihren jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur, die durch die Strukturformel III dargestellt ist



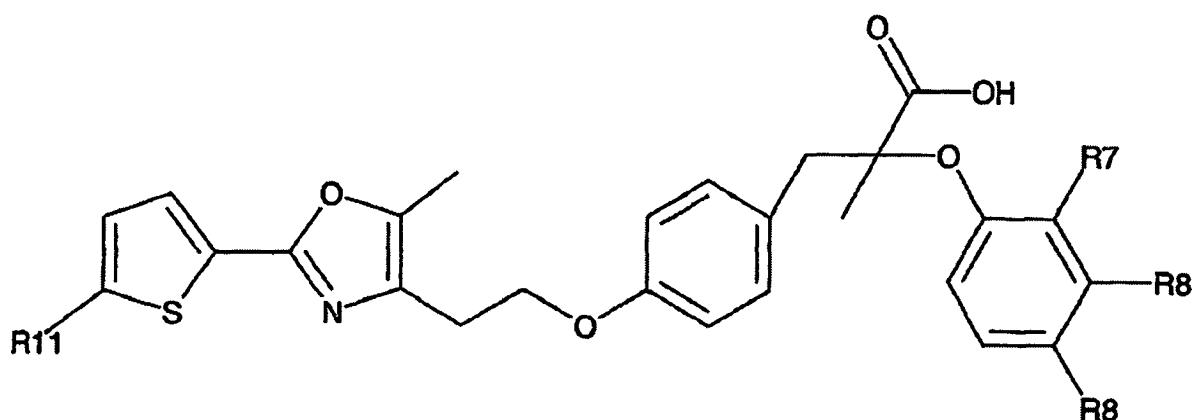
Strukturformel III

[0029] In der Strukturformel III stehen R5, R6, R7 und R8 wie sie für die Strukturformeln I und II definiert sind, während R10 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus 2-Thienyl, 3-Thienyl, Phenyl, Cyclohexyl oder 1-Methylcyclohexyl.

[0030] Bevorzugter haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur, die durch die Strukturformel IV oder V dargestellt ist.



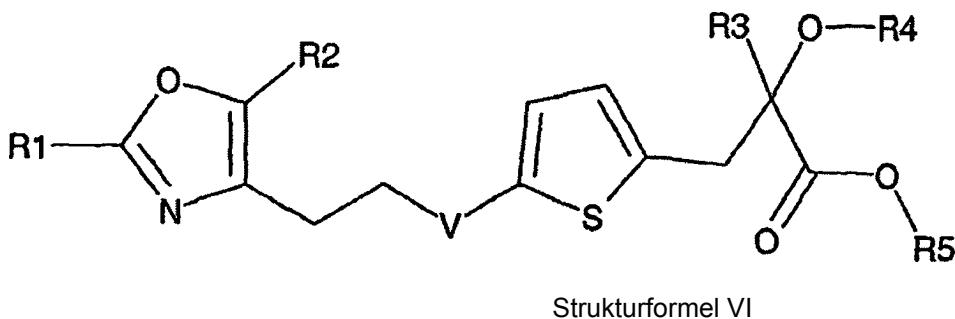
Strukturformel IV



Strukturformel V

[0031] In den Strukturformeln IV und V sind R7 und R8 wie für Strukturformel II definiert, während R11 für H, Halogen oder C₁-C₄ Alkyl steht.

[0032] In einer alternativen Ausführungsform haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit ihren jeweiligen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine Struktur, die durch die Strukturformel VI dargestellt wird.



[0033] In Strukturformel VI sind R1, R2, R3, R4 und R5 wie für Strukturformel I definiert, während V für C, C(OH) oder C(O) steht.

[0034] Die Verbindungen der Strukturformel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und existieren in unterschiedlich optisch aktiven Formen. Wenn die Verbindungen der Strukturformel I ein chirales Zentrum enthalten, existieren die Verbindungen in zwei enantiomeren Formen und die vorliegende Erfindung umfasst beide Enantiomere und Enatiomerengemische, wie razemische Gemische. Die Enantiomere können durch jedes dem Fachmann bekannte Verfahren getrennt werden, beispielsweise durch Bildung von diastereoisomeren Salzen, die beispielsweise durch Kristallisation, Bildung von diastereomeren Derivaten oder Komplexen, die durch Kristallisation und Gas-Flüssig- oder Flüssigchromatographie voneinander getrennt werden können, selektive Umsetzung eines Enantiomers mit einem Enantio-spezifischen Reagenz, wie enzymatische Verestierung, und Gas-Flüssig- oder Flüssigchromatographie in einer chiralen Umgebung, wie auf einem chiralen Träger, beispielsweise Silicagel mit einem gebundenen chiralen Liganden oder in Gegenwart eines chiralen Lösemittels. Es ist ersichtlich, dass wenn das gewünschte Enantiomer in eine andere chemische Einheit durch eines der oben beschriebenen Trennverfahren umgewandelt wird, ein weiterer Schritt zur Freisetzung der gewünschten enantiomeren Form erforderlich ist. Alternativ dazu können spezifische Enantiomere durch asymmetrische Synthese mittels optisch aktiver Reagenzien, Substrate, Katalysatoren oder Lösemittel oder durch Umwandlung eines Enantiomers in das andere durch asymmetrische Umwandlung synthetisiert werden.

[0035] In einer bevorzugteren Ausführungsform sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung S-Enantiomere. In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen (S)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure, (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxadol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-phenoxypropionsäure und (S)-3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxadol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäure.

[0036] Wenn eine Verbindung, die durch die Strukturformel I dargestellt wird, mehr als einen chiralen Substituenten aufweist, kann sie in diastereomeren Formen existieren. Die Diastereomerenpaare können durch dem Fachmann bekannte Verfahren getrennt werden, beispielsweise Chromatographie oder Kristallisation und die einzelnen Enantiomere innerhalb jedes Paares können wie oben beschrieben getrennt werden. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Diastereoisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0037] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in unterschiedlich stabilen Konformationsformen existieren, die trennbar sind. Eine Torsionsasymmetrie aufgrund beschränkter Rotation über eine asymmetrische Einfachbindung, beispielsweise aufgrund einer sterischen Behinderung oder einer Ringspannung, kann die Trennung von unterschiedlichen Konformatoren erlauben. Die vorliegende Erfindung umfasst jedes Konformationsisomer der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0038] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I können in zwitterionischer Form existieren und die vorliegende Erfindung umfasst jede zwitterionische Form der Verbindungen der Strukturformel I und Gemische hiervon.

[0039] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können in mehr als einer Kristallform vorkommen. Polymorphe der Verbindungen der Strukturformel I bilden einen Teil der vorliegenden Erfindung und können durch Kristallisation einer Verbindung der Strukturformel I unter unterschiedlichen Bedingungen hergestellt werden, beispielsweise unter Verwendung von unterschiedlichen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen.

schen zur Umkristallisation, Kristallisation bei unterschiedlichen Temperaturen und verschiedene Arten der Kühlung, die von sehr schnellem bis zu sehr langsamem Kühlen während der Kristallisation reichen. Polymorphe können auch durch Erhitzen oder Schmelzen einer Verbindung der Strukturformel I, gefolgt von einem graduellen oder schnellen Kühlen erhalten werden. Das Vorkommen von Polymorphen kann durch Festsonden NMR Spektroskopie, IR Spektroskopie, Differentialszanningskalorimetrie, Röntgenbeugung am Pulver oder anderen verfügbaren Techniken bestimmt werden.

[0040] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können in mehr als einer Kristallform vorkommen und die vorliegende Erfindung umfasst jede Kristallform und Gemische hiervon.

[0041] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können auch in Form von Solvaten vorkommen, beispielsweise Hydraten und die vorliegende Erfindung umfasst jedes Solvat und Gemische hiervon.

[0042] "Pharmazeutisch annehmbares Salz" bezieht sich auf Salze der Verbindungen der Strukturformel I, die im wesentlichen für Säuger nicht toxisch sind. Typische pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen die Salze, die durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer Mineralsäure, organischen Säure, einer organischen Base oder einer anorganischen Base hergestellt werden. Solche Salze sind jeweils als Basenadditionssalze bekannt. Es sollte erkannt werden, dass das bestimmte Gegenion, das einen Teil des Salzes der vorliegenden Erfindung bildet, nicht entscheidend ist, solange das Salz als Ganzes pharmazeutisch annehmbar ist und das Gegenion keine unerwünschten Qualitäten zum Salz als Ganzes beiträgt.

[0043] Durch den sauren Rest bildet eine Verbindung der Strukturformel I Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Basen. Einige Beispiele für Basenadditionssalze umfassen Metallsalze, beispielsweise Aluminium, Alkalimetallsalze, wie Lithium, Natrium oder Kalium und Erdalkalimetallsalze, wie Calcium oder Magnesium und Ammonium oder substituierte Ammoniumsalze. Beispiele für substituierte Ammoniumsalze umfassen jene mit Niederalkylaminen, wie Trimethylamin und Triethylamin, Hydroxyalkylamine, wie 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)amin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin, Cycloalkylamine, wie Bicyclohexylamin oder Dibenzylpiperidin, N-Benzyl-β-phenethylamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bis-dehydroabietylamin, Glucamin, N-Methylglucamin, Basen vom Pyridintyp, wie Pyridin, Collidin, Chinin oder Chinolin und Salze von basischen Aminosäuren, wie Lysin und Arginin.

[0044] Beispiele für anorganische Basen umfassen ohne Beschränkung Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat und dergleichen.

[0045] Verbindungen der Strukturformel I, die mit einer basischen Gruppe substituiert sind, können als Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren existieren. Die vorliegende Erfindung umfasst solche Salze. Beispiele für solche Salze umfassen Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Nitrate, Maleate, Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate [beispielsweise (+)-Tartrate, (-)-Tartrate oder Gemische hiervon, einschließlich razemischer Gemische], Succinate, Benzoate und Salze mit Aminosäuren, wie Glutaminsäure.

[0046] Diese Salze können durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt werden.

[0047] Bestimmte Verbindungen der Strukturformel I und ihre Salze können auch in Form von Solvaten, beispielsweise Hydraten, vorkommen und die vorliegende Erfindung umfasst jedes Solvat und Gemische hiervon.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0057] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der wie oben beschriebenen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines durch PPAR α oder PPAR γ vermittelten Zustands, getrennt oder in Kombination.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mehr gemäß der im einzelnen beteiligten Behandlung eingestellt werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

[0075] Sterile flüssige Formulierungen umfassen Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere. Der Wirkstoff kann in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger gelöst oder suspendiert werden, wie steriles Was-

ser, steriles organischem Lösemittel oder einem Gemisch aus Wasser und einem sterilen organischen Lösemittel.

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

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

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

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

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

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

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

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

[0084] Zur Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zur erfundungsgemäßen Verwendung bequemerweise in Form eines Trockenpulverinhalators oder einer Aerosolspraypräsentation aus Druckbehältern oder einem Vernebler unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, beispielsweise Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder einem anderen geeigneten Gas abgegeben.

ben. Im Fall von Druckaerosol kann die Dosierungseinheit durch die Bereitstellung eines Ventils zur Abgabe einer abgemessenen Menge bestimmt werden. Kapseln und Kartuschen aus Gelatine zur Verwendung als Inhalator oder Insufflator, die ein Pulvergemisch der Verbindung und eine geeignete Pulverbasis enthalten, wie Lactose oder Stärke, können formuliert werden.

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

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

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

Formulierung 1

[0088] Hartgelatinekapseln werden unter Verwendung folgender Inhaltsstoffe hergestellt:

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

Formulierung 2

[0089] Eine Tablette wird unter Verwendung der folgenden Inhaltsstoffe hergestellt:

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

[0090] Die Bestandteile werden vermischt und unter Bildung von Tabletten gepresst, wobei jede 665 mg wiegt.

Formulierung 3

[0091] Eine Aerosollösung, die die folgenden Bestandteile enthält, wird hergestellt:

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

[0092] Der Wirkstoff wird mit Ethanol gemischt und das Gemisch wird zu einem Teil Propellant 22 gegeben, auf –30°C abgekühlt und in ein Abfüllgerät gegeben. Die erforderliche Menge wird anschließend in einen Edelstahlbehälter gefüllt und mit dem Rest des Propellants verdünnt. Die Ventileinheiten werden anschließend am Behälter angebracht.

Formulierung 4

[0093] Tabletten, die jeweils 60 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

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

[0094] Der Wirkstoff, die Stärke und die Cellulose werden durch ein Nr. 45 Mesh U.S. Sieb gegeben und sorgfältig vermischt. Die wässrige Lösung, die Polyvinylpyrrolidon enthält, wird mit dem entstehenden Pulver vermischt und das Gemisch wird anschließend durch ein Nr. 14 Mesh U.S. Sieb gegeben. Die so hergestellten Granula werden bei 50°C getrocknet und durch ein Nr. 18 Mesh U.S. Sieb gegeben. Die Natriumcarboxymethylstärke, das Magnesiumstearat und das Talkum werden, nachdem sie vorher durch ein Nr. 60 Mesh U.S. Sieb gegeben wurden, zu den Granula gegeben und nach dem Mischen in einer Tablettenmaschine unter Bildung von Tabletten gepresst, die jeweils 150 mg wiegen.

Formulierung 5

[0095] Kapseln, die jeweils 80 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

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

[0096] Der Wirkstoff, die Cellulose, die Stärke und das Magnesiumstearat werden gemischt, durch ein Nr. 45 Mesh U.S. Sieb gegeben und in Hartgelatinekapseln in 200 mg Mengen abgefüllt.

Formulierung 6

[0097] Zäpfchen, die jeweils 225 mg des Wirkstoffs enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

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

[0098] Der Wirkstoff wird durch ein Nr. 60 Mesh. Sieb gegeben und in den gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher bei möglichst geringer Hitze geschmolzen werden. Das Gemisch wird anschließend in eine Zäpfchenform mit einer nominalen Kapazität von 2 g gegossen und abgekühlt.

Formulierung 7

[0099] Suspensionen, die jeweils 50 mg des Wirkstoffs pro 5 ml Dosis enthalten, werden folgendermaßen hergestellt:

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

[0100] Der Wirkstoff wird durch ein Nr.45 Mesh U.S. Sieb gegeben und mit Natriumcarboxymethylcellulose und Sirup vermischt, um eine glatte Paste zu erhalten. Die Benzoesäurelösung, der Geschmacksstoff und der Farbstoff werden mit einem Anteil Wasser vermischt, und unter Rühren zugegeben. Anschließend wird ausreichend Wasser zugegeben, um das erforderliche Volumen zu erhalten.

Formulierung 8

[0101] Eine intravenöse Formulierung kann folgendermaßen hergestellt werden:

Wirkstoff	100 mg
Isotonische Kochsalzlösung	1 000 ml

[0102] Die Lösung der obigen Inhaltsstoffe wird im allgemeinen einem Patienten mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute intravenös verabreicht.

[0103] In einer weiteren Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird die Verbindung radioaktiv markiert, wie mit Kohlenstoff 14 oder mit Tritium. Solche radioaktiv markierten oder mit Tritium markierten Verbindungen sind als Referenzstandards für in vitro Tests zur Identifizierung von neuen PPAR α und PPAR γ Agonisten brauchbar.

Synthese

[0104] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch Umsetzung eines 2-(R1-substituierten)-5-R2-substituierten Oxazol-4-ylethylsulfonylesters mit einer 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-R4-oxypropionsäure oder einer 3-(5-Hydroxythiophen-2,5-diy)-2-R4-oxypropionsäure gebildet. Im allgemeinen werden die chemischen Sulfonylesterzwischenprodukte durch zwei verschiedene Wege synthetisiert, die in den Schemata IA und IB gezeigt sind, während Schema II für das Syntheseverfahren typisch ist, das zur Herstellung des chemischen Propionsäurezwischenprodukts verwendet wird. Die Bildung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung aus diesen chemischen Zwischenprodukten ist in Schema III gezeigt.

[0105] In Schema IA ist der erste Schritt eine Kondensation eines Dionmonooxims, das durch die Strukturformel IA-1 dargestellt wird, mit einem R1-substituierten Aldehyd, das durch die Strukturformel IA-2 dargestellt wird, in Gegenwart einer Säure, wie wässriger, konzentrierter Chlorwasserstoffsäure oder vorzugsweise Essigsäure, die mit Chlorwasserstoffgas gesättigt ist. Typischerweise wird Chlorwasserstoff durch eine Lösung des Dionmonooxims und des R1-substituierten Aldehyds in Essigsäure geblasen, die bei konstanter Temperatur von etwa 0°C bis etwa 20°C für etwa 15 Minuten bis etwa 1 Stunde gehalten wird. Das Produkt der Kondensation ist ein Oxazol-n-oxid, das durch die Strukturformel IA-3 dargestellt wird.

[0106] Das Oxazol-n-oxid wird dann mit Phosphoroxyhalogenid, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid in einem inerten Lösemittel, wie Dichlormethan oder Chloroform unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Halogenmethyloxazols behandelt, das durch die Strukturformel IA-4 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise bei Rückflusstemperatur des verwendeten Lösemittels ausgeführt und ist in etwa 15 Minuten bis 1 Stunde vollständig.

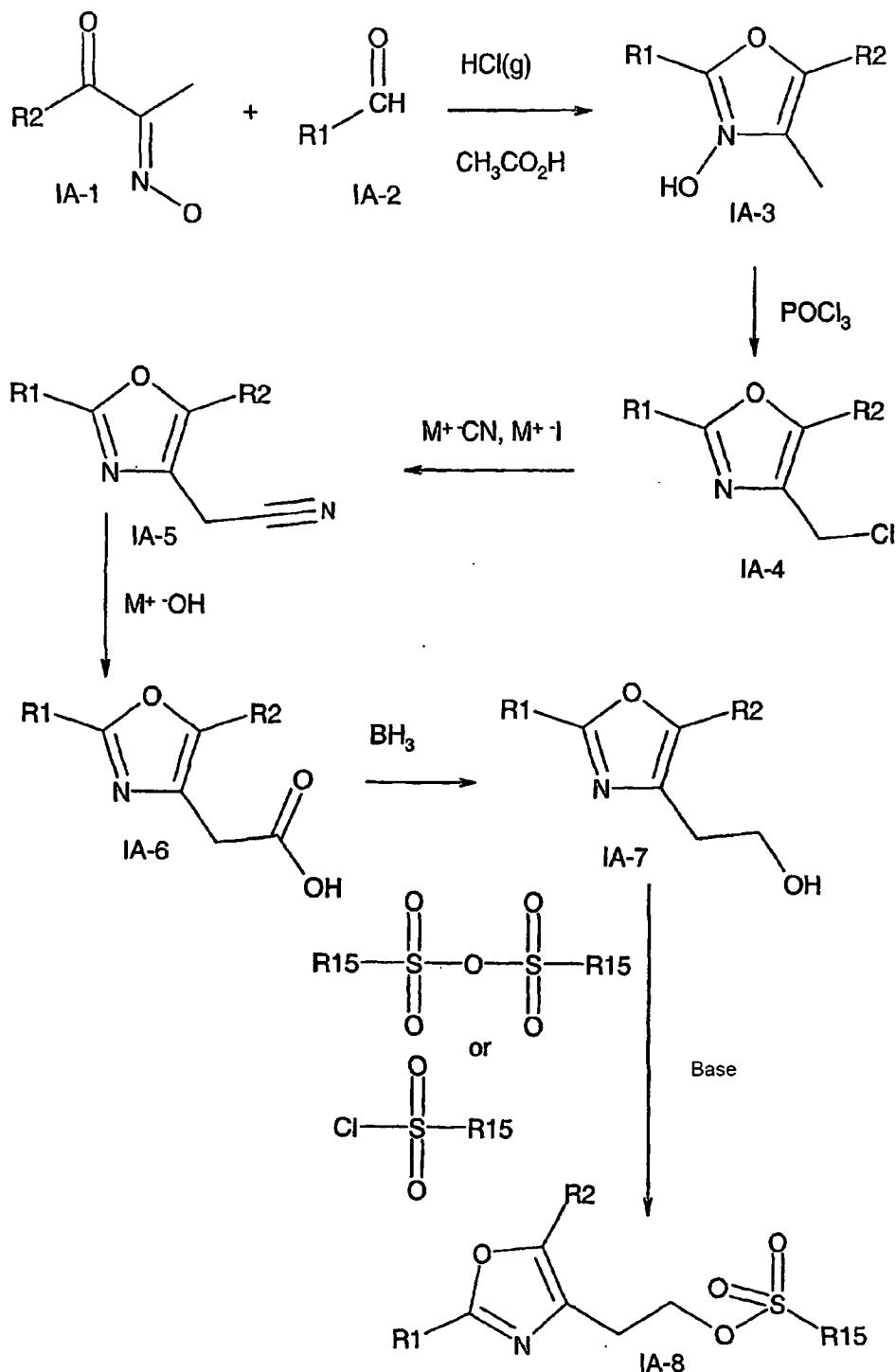
[0107] Das 2-(R1-substituierte)-4-Chlormethyloxazol wird dann mit einem Cyanid und einem Iodidsalz unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Cyanomethyloxazols behandelt, das durch die Strukturformel IA-5 dargestellt ist. Die Umsetzung wird typischerweise in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie Dimethylformamid bei einer Temperatur von etwa 30°C bis etwa 120°C für etwa 1 Stunde bis etwa 6 Stunden ausgeführt. Vorzugsweise sind die Cyanid- und Iodidsalze Kaliumcyanid und Kaliumiodid.

[0108] Die Cyanogruppe des 2-(R1-substituierten)-4-Cyanomethyloxazols wird in eine Carbonsäuregruppe durch die Behandlung mit einem Alkalimetallhydroxid unter Bildung eines 2-(R1-substituierten)-4-Carboxymethyloxazols umgewandelt, das durch die Strukturformel IA-6 dargestellt wird. Die Umsetzung wird im allgemeinen in einer wässrigen Lösung bei etwa 80°C bis etwa 100°C ausgeführt. Die Konzentration des Alkalimetallhydroxids in der wässrigen Lösung beträgt typischerweise etwa 25 % bis etwa 85 % (Gewicht/Volumen). Vorezugsweise ist das Alkalimetallhydroxid Kaliumhydroxid.

[0109] Das 2-(R1-substituierte)-4-Carboxymethyloxazol wird dann mit einem Carbonsäurerereduktionsmittel, wie Boran oder Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung des 2-(R1-substituierten)-4-(2-Hydroxyethyl)oxazolzwischenprodukts behandelt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt ist. Die Umsetzung wird typischerweise unter wasserfreien Bedingungen in einem Etherlösemittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan oder Ethylether ausgeführt. Wenn Boran als Reduktionsmittel verwendet wird, bildet es typischerweise einen Komplex mit dem Etherlösemittel, wie einen $\text{BH}_3\text{-THF}$ Komplex. Eine Lösung mit einer Konzentration von etwa 0,5 M bis etwa 1,5 M Borankomplex im Etherlösemittel wird tropfenweise zu einer Lösung aus 0,1 M bis 1,3 M des 2-(R1-substituierten)-4-Carboxymethyloxazols im Etherlösemittel gegeben. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa 20°C bis etwa 40°C. Typischerweise ist die Umsetzung in etwa 1 Stunde bis etwa 5 Stunden vollständig.

[0110] Das chemische Zwischenprodukt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt wird, wird dann in einen 2-(R1-substituierten-Oxazol-4-yl)ethylsulfonylester, der durch die Strukturformel IA-8 dargestellt wird, durch Behandlung mit einem Sulfonylanhydrid, wie Tosylanhydrid oder Mesylanhydrid oder einem Sulfonylhalogenid, wie Tosylchlorid oder Mesylchlorid in Gegenwart einer Base umgewandelt. Die Umsetzung wird typischerweise in einem aprotischen Lösemittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart einer aprotischen Base, wie Pyridin oder N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) ausgeführt. Die Umsetzung ist in etwa 0,5 Stunden bis etwa 5 Stunden vollständig.

Schema IA



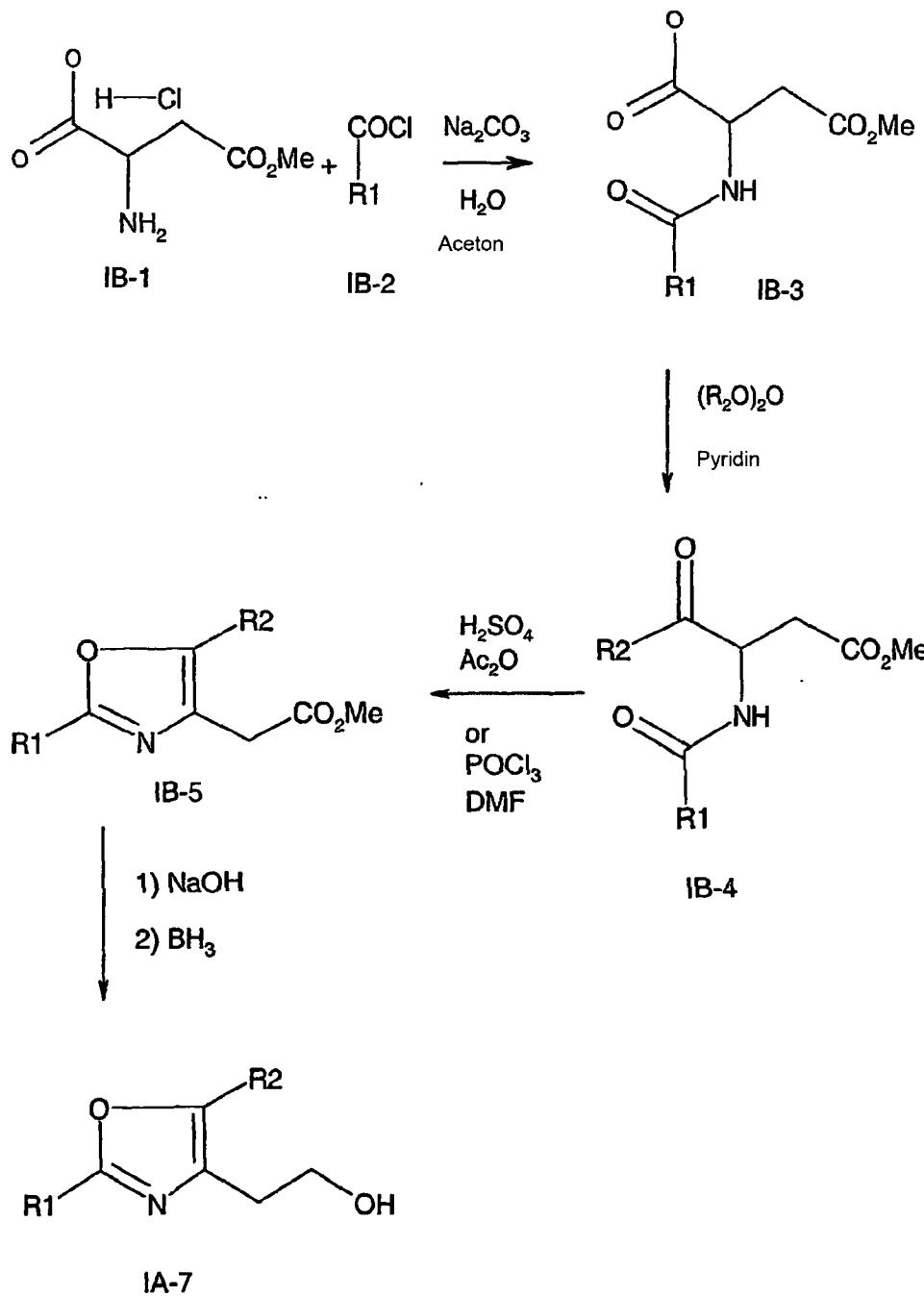
[0111] In Schema IB ist der erste Schritt eine Kondensation von Methyl-L-aspartat, das durch die Strukturformel IB-1 dargestellt wird, mit einem R1-substituierten Säurechlorid in Gegenwart einer milden Base unter Bildung des Amids, das durch die Strukturformel IB-3 dargestellt ist. Typischerweise wird die Umsetzung in einem Aceton/Wasser Medium in Gegenwart einer Carbonatbase ausgeführt, wie Kalium- oder Natriumcarbonat. Das R1-substituierte Säurechlorid wird dann zu einer Lösung des Methyl-L-aspartats in Aceton/Wasser bei etwa 0°C bis etwa 10°C gegeben und die Reaktion erwärmt sich für etwa 60 Minuten bis 2 Stunden auf Umgebungs-temperatur.

[0112] Die Säure wird dann mit einer Base behandelt, wie Pyridin und einem Anhydrid, wie Essigsäure-, n-Propyl- oder Trifluoressigsäureanhydrid unter Bildung des R2-substituierten Ketons, das durch die Strukturformel IB-4 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise bei 90°C ausgeführt und ist in etwa 90 Minuten bis etwa 2 Stunden vollständig.

[0113] Cyclodehydratisierung des R₂-substituierten Ketons wird mit einer Protonensäure, wie Schwefelsäure, in Gegenwart von Essigsäureanhydrid unter Bildung des 2-(R₁-substituierten)-5-(R₂-substituierten)-Oxa-zols abgeschlossen, das durch die Strukturformel IB-5 dargestellt wird. Alternativ dazu kann das Keton mit ei-nem Phosphoroxyhalogenid, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid in einem polaren, aprotischen Lösemittel behandelt werden, wie Dimethylformamid. In beiden Methoden wird die Reaktion auf etwa 90°C er-hitzt und ist in etwa 15 Minuten bis 30 Minuten vollständig.

[0114] Das 2-(R¹-substituierte)-5-(R²-substituierte)-Oxazol wird mit einer wässrigen Base, wie wässrigem Natriumhydroxid, in einem Alkohollösungsmittel bei etwa 25°C bis etwa 45°C für etwa 30 Minuten unter Bildung der entsprechenden Säure behandelt. Die Säure wird mit einem Carbonsäurereduktionsmittel, wie Boran oder Lithiumaluminiumhydrid, unter Bildung des 2-(R¹-substituierten)-4-(2-Hydroxyethyl)-oxazolzwischenprodukts behandelt, das durch die Strukturformel IA-7 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise ausgeführt, wie dies für die Bildung des Zwischenprodukts beschrieben ist, das durch die Strukturformel IA-7 in Schema IA beschrieben ist.

Schema IB



[0115] Die durch die Strukturformel II-7 dargestellte Verbindung kann durch das in Schema II gezeigte Ver-

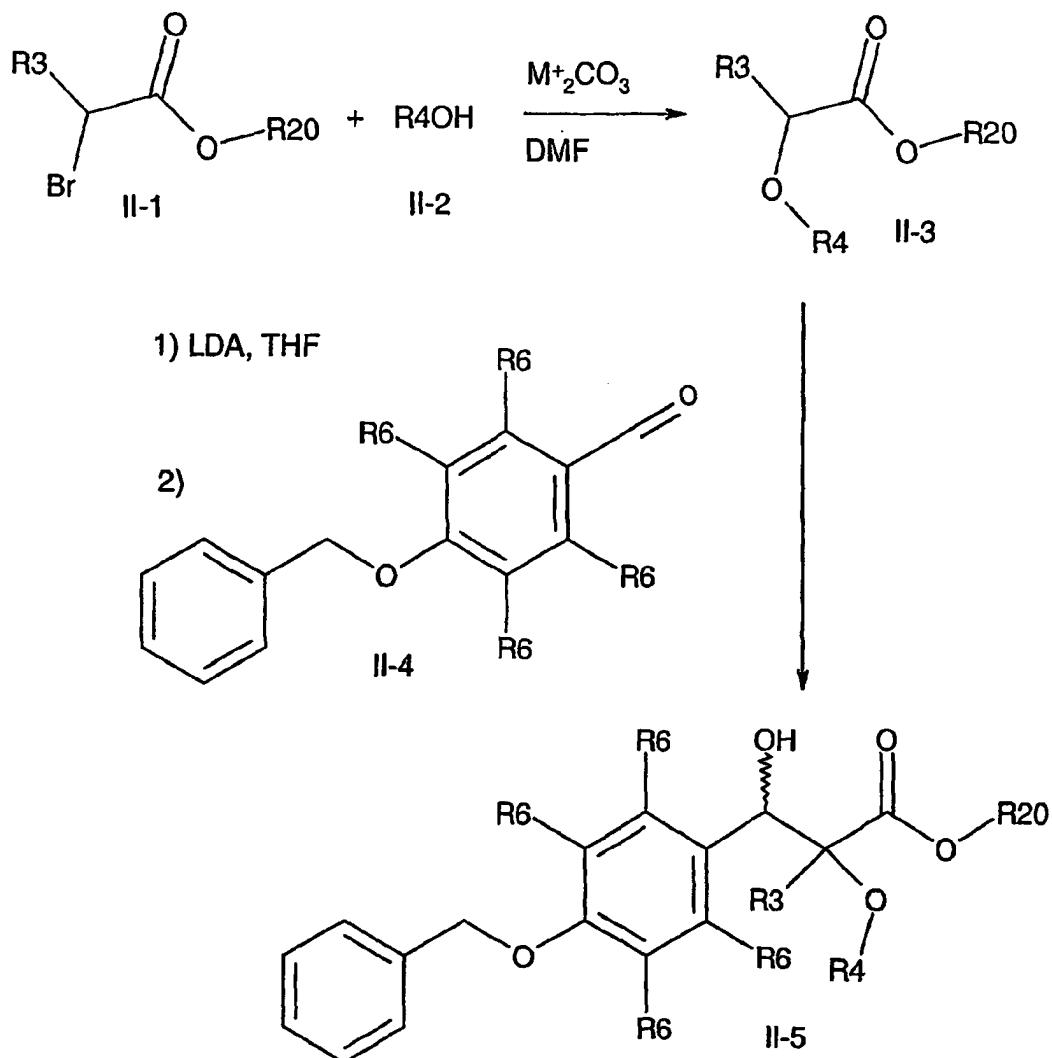
fahren hergestellt werden. In diesem Verfahren wird ein α -Bromester, der durch die Verbindung II-1 dargestellt wird, mit einem Phenol, das durch die Verbindung II-2 dargestellt wird, unter Bildung eines α -Phenoxyesters umgesetzt, der durch die Verbindung II-3 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise in einem wasserfreien polaren Lösemittel ausgeführt, wie DMF bei einer Temperatur von etwa 60°C bis etwa 110°C. Die Reaktionszeit beträgt etwa 10 h bis etwa 20 h.

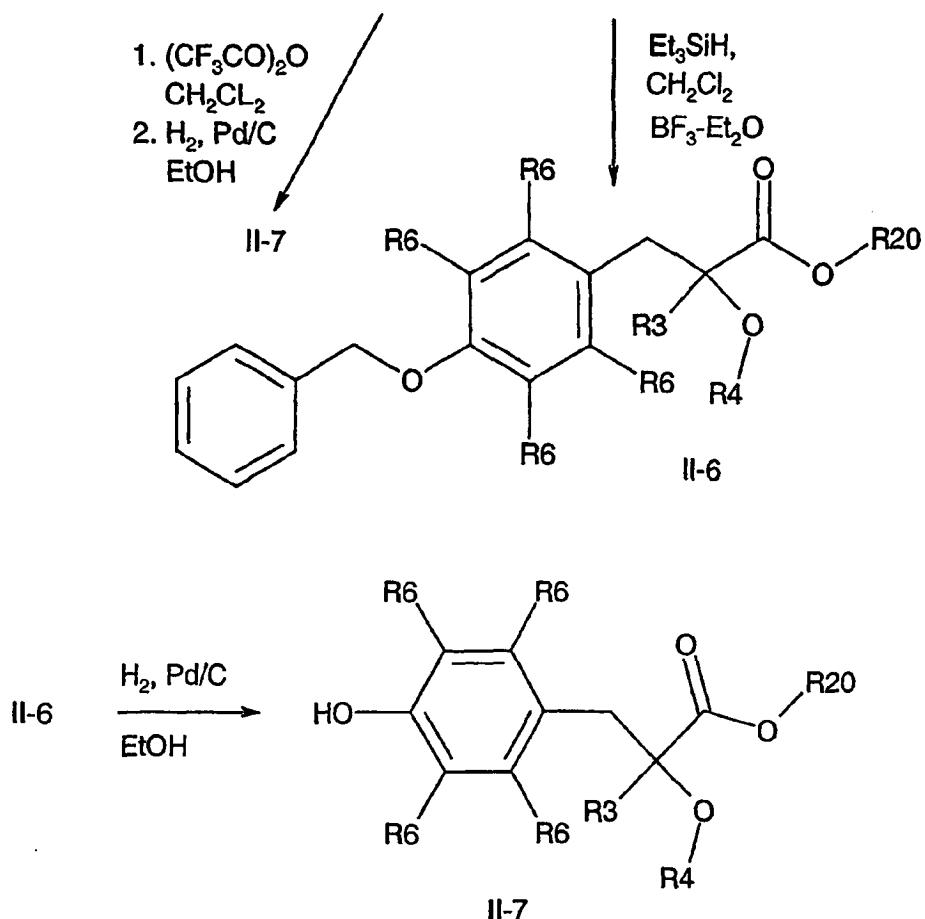
[0116] Der α -Phenoxyester wird dann mit einer Alkylamidolithiumverbindung, wie LDA (1,1 Äqu.) unter Bildung des Enols deprotoniert. Diese Umsetzung wird typischerweise in einem wasserfreien, polaren, aprotischen Lösemittel bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa -110°C ausgeführt. Nach etwa 5 Minuten bis etwa 20 Minuten wird ein 4-Benzylxybenzaldehyd, der durch die Verbindung II-4 dargestellt wird, zugegeben und die Umsetzung wird für etwa 5 Minuten bis etwa 30 Minuten gerührt, dann mit einer wässrigen Lösung aus Ammoniumchlorid unter Bildung eines 3-(4-Benzylxyphenyl)-3-hydroxy-2-substituierten 2-Phenoxypropansäureesters gestoppt, der durch die Struktur II-5 dargestellt wird.

[0117] Eine Lösung aus 3-(4-Benzylxyphenyl)-3-hydroxy-2-substituiertem 2-Phenoxypropansäureester in einem wasserfreiem, aprotischen Lösemittel mit einer Temperatur von etwa -10°C bis etwa 10°C wird mit einem Etherkomplex an Bortrifluorid und Triethylsilan behandelt. Die Umsetzung kann sich graduell auf Raumtemperatur erwärmen und wird dann für etwa 1 h bis etwa 2,5 h gerührt. Das Gemisch wird durch die Zugabe einer wässrigen Base unter Bildung von 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-substituiertem 2-Phenoxypropansäureester gestoppt, der durch die Strukturformel II-6 dargestellt ist.

[0118] Die durch die Strukturformel II-6 dargestellte Verbindung wird dann zur Entfernung der Benzylschutzgruppe unter Bildung des Phenols entfernt, das durch die Strukturformel II-7 dargestellt ist. Verfahren zur Entfernung einer Benzylschutzgruppe aus einem Phenol können in Green et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe (1991) John Wiley & Sons, Inc., New York, Seiten 156-158 gefunden werden. Ein bevorzugtes Verfahren zur Entfernung einer Benzylschutzgruppe ist durch Behandlung der durch die Strukturformel II-3 dargestellte Verbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium auf Kohle (Pd-C) Katalysators.

Schema II

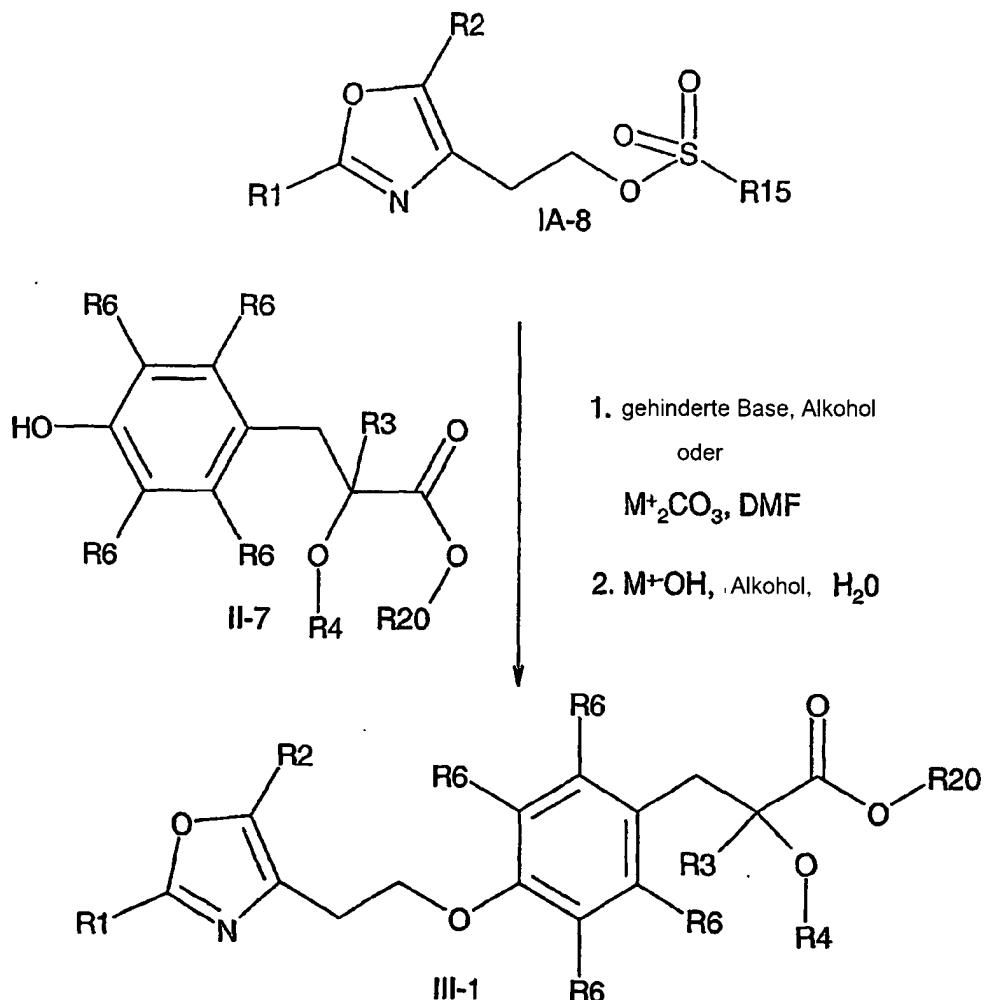




[0119] In Schema III wird dann der 2-(Oxazol-4-yl)ethylsulfonylester mit einem Phenol, das durch die Strukturformel II-7 dargestellt wird, in Gegenwart eines Metalcarbonats, wie Cäsiumcarbonat, unter Bildung eines 2-(3-{2-[2-Oxazol-4-yl]ethoxy}-2-phenoxy)alkansäureesters umgesetzt, der durch die Strukturformel III-1 dargestellt ist. In Strukturformel II-7 sind R3, R4 und R6 wie vorher definiert, während R20 für ein C₁-C₄ Alkyl steht. Die Reaktion wird typischerweise in einem polaren, aprotischen Lösemittel, wie Dimethylformamid, bei etwa 40°C bis etwa 70°C ausgeführt und kann für etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden ablaufen. Die Reaktanden (das heißt die durch die Strukturformeln IA-8 und II-7 dargestellten Verbindungen) sind in gleichen molaren Mengen vorhanden oder können mit einem Überschuss von etwa 0,1 M bis etwa 0,5 M der durch die Strukturformel IA-8 dargestellten Sulfonylesterverbindung vorliegen. Das Cäsiumcarbonat ist mit etwa 1 Moläquivalent bis etwa 1,5 Moläquivalenten in Bezug auf den Sulfonylester vorhanden.

[0120] Alternativ dazu wird der 2-(Oxazol-4-yl)ethylsulfonylester mit einem Phenol, das durch die Strukturformel II-7 dargestellt wird, in Gegenwart einer gehinderten Base unter Bildung eines 3-(4-{2-[2-Oxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropansäureesters umgesetzt, der durch die Strukturformel III-1 dargestellt wird. Die Umsetzung wird typischerweise in einem polaren Lösemittel, wie einem Alkohol, bei etwa 40°C bis etwa 70°C ausgeführt und kann für etwa 24 Stunden bis etwa 48 Stunden ablaufen. Die Reaktanden (das heißt die durch die Strukturformeln IA-8 und II-7 dargestellten Verbindungen liegen in etwa gleichen molaren Mengen vor. Das alkalische Metalcarbonat liegt mit etwa 20 Moläquivalenten vor und ist vorzugsweise an einen inerten festen Träger gebunden, wie Polystyrol.

Schema III



[0121] Die Hydrolyse des 2-(3-[2-Oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)alkansäureesters, der durch die Strukturformel III-1 dargestellt ist, worin R20 für C₁-C₄ Alkyl steht, wird typischerweise in einem Alkohollössemittel in Gegenwart eines Überschusses an wässrigem Alkalimetallhydroxid ausgeführt. Die Reaktion wird auf etwa 50°C bis etwa 60°C erhitzt und kann für etwa 10 Stunden bis etwa 24 Stunden unter Bildung einer 2-(3-[2-Oxazol-4-yl]ethoxy)-2-phenoxy)alkansäure ablaufen, die durch die Strukturformel III-1 dargestellt ist, worin R20 für H steht.

Beispielhafte Darstellung

Instrumentelle Analyse

[0122] Die Infrarotspektren werden auf einem Perkin Elmer 781 Spektrometer aufgezeichnet. Die ¹H NMR Spektren werden auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Die Daten werden wie folgt angegeben: Chemische Verschiebung in ppm vom internen Standard Trimethylsilan auf der δ Skala, Multiplizität (b = breit, s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, qn = Quintett und m = Multiplett), Integration, Kupplungskonstante (Hz) und Zuordnung. Die ¹³C NMR wird auf einem Varian 400 MHz Spektrometer bei Umgebungstemperatur aufgezeichnet. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm von Tetramethylsilan auf der δ Skala angegeben, wobei die Lösemittelresonanz als interner Standard verwendet wird ($CDCl_3$ bei 77,0 ppm und $DMSO-d_6$ bei 39,5 ppm). Die Zersetzungsanalysen werden durch das Mikroanalyselabor von Eli Lilly & Company ausgeführt. Hochauflösende Massenspektren werden auf VG ZAB 3F oder VG 70 SE Spektrometern erhalten. Die analytische Dünnschichtchromatographie wird auf EM Reagenz 0,25 mm Silicagelplatten 60-F ausgeführt. Die Visualisierung wird mittels UV Licht erreicht.

Standardsyntheseeverfahren

[0123] Es werden bestimmte Standardsyntheseeverfahren bei der Herstellung von vielen beispielhaft darge-

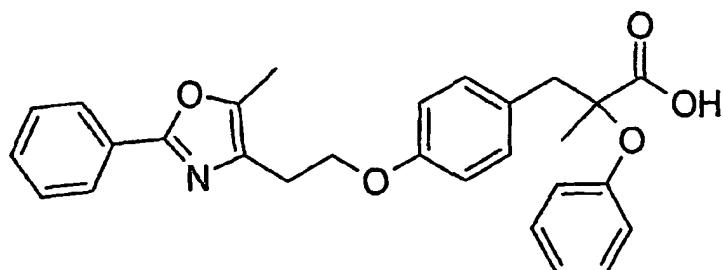
stellten Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet. Diese Standardverfahren sind: Standardverfahren (A): Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester (0,47 g, 0,132 mmol) wird in ein Schraubdeckelrörchen gegeben und mit Ethanol (0,5 ml) verdünnt. Zu dieser Lösung werden 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (0,5 ml einer 0,264 M Lösung in Ethanol, 0,132 mmol) und Polystyrol-gebundenes 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (100-125 mg, 2,6 mmol/g) zugegeben und das Rörchen wird fest verschlossen. Das Reaktionsgefäß wird auf einem Blockheizgerät für 24 bis 48 Stunden bei 55°C erhitzt oder bis die TLC oder MS Analyse das Verschwinden der Ausgangsmaterialien anzeigt. Die Suspension wird filtriert, während sie warm ist und der Rückstand wird mit Ethanol (1 ml) gewaschen. Die Lösung wird mit wässriger NaOH (5 N Lösung, 100 µl) behandelt und das Rörchen wird wieder fest verschlossen. Die Lösung wird auf einem Blockheizgerät bei 55°C für 3 bis 16 Stunden erhitzt oder bis die MS Analyse die Vollständigkeit der Hydrolyse anzeigt. Die Lösemittel werden mit einem Stickstoffstrom oder unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird in 1 ml Wasser rückgelöst. Die Lösung wird mit wässriger HCl (5 N Lösung, 150 µl) angesäuert, was oft zur Ausfällung von Produkt führt. Die Suspension wird mit Dichlormethan (3 ml) verdünnt und die entstehende biphasische Lösung wird durch eine Chrom-Elut Säule zur Entfernung von Wasser filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert und der entstehende Rückstand wird durch eine massengesteuerte HPLC unter Bildung von analytisch reinem Material gereinigt. Die Gesamtausbeute nach der Reinigung beträgt 25 %.

[0124] Standardverfahren (B): Ein Gemisch aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxypropionsäureethylester (0,095 g, 0,030 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (0,108 g, 0,030 mmol) und 325 Mesh K₂CO₃ (0,084 g, 0,60 mmol) in Ethanol (2 ml) wird für 24 Stunden unter N₂ auf Rückfluss erhitzt. Wässriges 5 N NaOH (0,5 ml) und zusätzliches Ethanol (1 ml) wird zum Reaktionsgemisch gegeben und es wird am Rückfluss für weitere 2 Stunden erhitzt. Die Reaktion wird abgekühlt und das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit wässriger 1 N HCl (5 ml) angesäuert, mit Wasser und CH₂Cl₂ extrahiert und die organische Phase wird durch die Passage einer Varian Chem Elut 1003 Kartusche getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 0,134 g des Rohprodukts entfernt, das durch LCMS unter Bildung von 0,036 g (25 %) an analytisch reinem 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-m-tolyloxypropionsäure gereinigt wird.

Beispielhafte Verbindungen

Beispiel 1

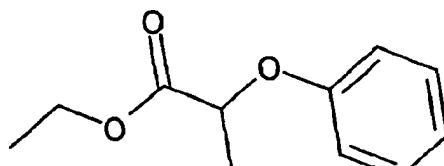
Raz-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäure



[0125] Die Titelverbindung, wie oben gezeigt, wird wie unten beschrieben hergestellt.

Schritt A

2-Phenoxypropionsäureethylester



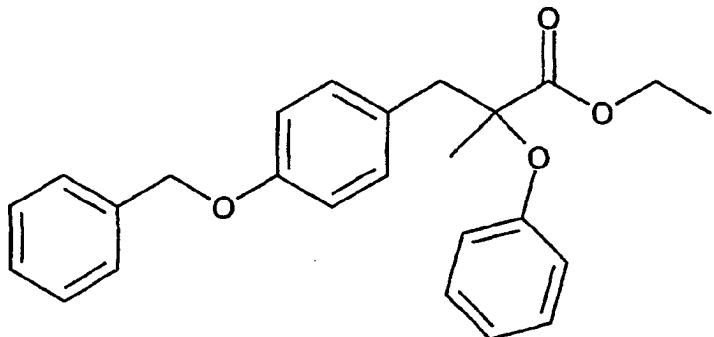
[0126] Phenol (28,5 g, 0,30 mol), Cs₂CO₃ (197,0 g, 0,61 mol) und Ethyl-2-brompropionat (54,3 g, 0,30 mol) werden in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (DMF) (1000 ml) vereinigt und bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach 16 Stunden wird das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat

(300 ml) gelöst und zweimal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 2-Phenoxypropionsäureethylester, wie oben gezeigt, als goldenes Öl (48,5 g, 83 %) konzentriert.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, 2H, $J = 7,8$), 7,02 (t, 1H, $J = 7,9$), 6,93 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,79 (q, 1H, $J = 6,1$), 4,26 (q, 2H, $J = 7,2$), 1,66 (d, 3H, $J = 6,1$), 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$), MS [EI+] 195 ($M + H$)⁺.

Schritt B

2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester



[0127] Eine Lösung aus Lithiumdiisopropylamid (LDA) (16,5 ml, 24,7 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) wird in einem Trockeneis/Acetonbad auf -78°C gekühlt und dann zu einer Lösung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (4,79 g, 24,7 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (30 ml) gegeben, die unter einer Stickstoffatmosphäre ebenfalls auf -78°C gekühlt ist. Nach 5 min wird 4-Benzylbenzaldehyd (4,76 g, 22,4 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach dem Rühren für 10 min wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung aus wässrigem NH_4Cl (10 ml) gestoppt und das Gemisch kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das biphasische Gemisch wird mit Ether (100 ml) verdünnt und aufgeteilt und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (600 g Silica, 25 \times 200 ml Fraktionen, Gradientenelution 0-20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines farblosen Öls (3,84 g, 42 %) als Gemisch der untrennbar Diastereomere aus 2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester gereinigt, das ohne weitere Charakterisierung oder Reinigung verwendet wird. $R_f = 0,32$ in 4:1 Hexan : Ethylacetat.

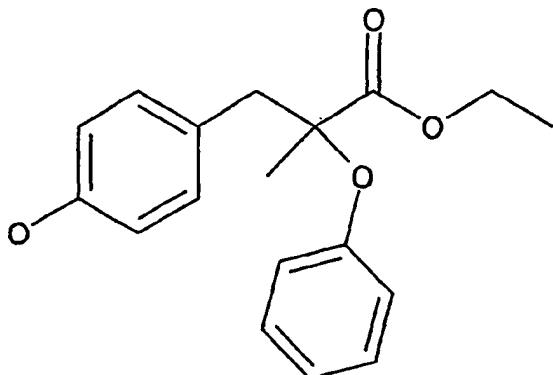
[0128] 2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester (3,84 g, 9,5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 ml) wird auf 0°C gekühlt und mit $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1,16 ml, 9,5 mmol) und Triethylsilan (1,51 ml, 9,5 mmol) behandelt. Das Gemisch wird für 2 h gerührt und schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt. Gesättigtes wässriges Na_2CO_3 (15 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird kräftig gerührt. Die Lösung wird aufgeteilt und die organische Phase wird zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester, wie oben gezeigt, als farbloses Öl (1,34 g, 36 %) konzentriert.

$R_f = 0,90$ (9:1 Hexan : Ethylacetat).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,42 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,17-7,24 (m, 5H), 6,98 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,22 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,26 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,13 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,40 (s, 3H), 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$), MS [EI+] 408 ($M + \text{NH}_4$)⁺

Schritt C

3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester

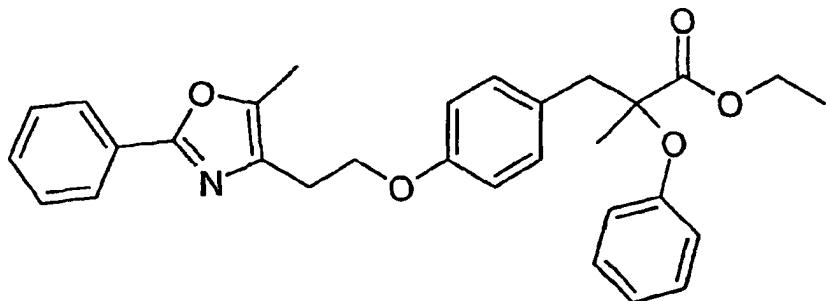


[0129] 2-Phenoxy-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methyl-propionsäureethylester (830 mg, 2,1 mmol) wird in Ethylacetat (30 ml) gelöst und mit 5 % Palladium auf Kohle (300 mg) behandelt und dann unter einer Wasserstoffatmosphäre für 20 h gerührt. Die Suspension wird durch Celite filtriert und im Vakuum unter Bildung von 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester als farbloses Öl (563 mg, 89%) konzentriert. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,19 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,23 (d, 1H, $J = 12,4$), 3,08 (d, 1H, $J = 12,4$), 1,39 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$), MS [EI+] 318 ($M + H$)⁺, [EI-] 359 ($M + \text{OAc}^-$).

[0130] Zusätzlicher 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (etwa 48 g), der auf dieselbe Weise hergestellt wird, wird durch Chiralchromatographie unter Bildung der individuellen Enantiomere gereinigt (Cheralcel OD, 8 × 27 cm, 7 % IPA/Heptan, 248 nm, (S)-Isomer: 97,2 % ee, (R)-Isomer: >99% ee).

Schritt D

3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester



[0131] 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (495 mg, 1,7 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethylester (766 mg, 2,2 mmol) und Cs_2CO_3 (700 mg, 2,2 mmol) werden in wasserfreiem DMF (25 ml) vereinigt und für 16 h bei 55°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird dann gekühlt und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines viskosen gelben Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (100 g Silica, 60 × 15 ml Fraktionen, Gradientenelution 0-20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung des Ethylesters als farbloses Öl gereinigt (48 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), MS [EI+] 486 ($M + H$)⁺, [EI-] 484 ($M - H$)⁺

Schritt E

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

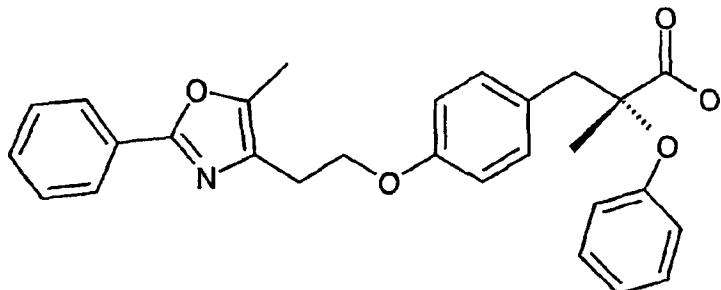
[0132] Die Titelverbindung wird folgendermaßen hergestellt: 3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (4,6 g, 9,5 mmol) wird in Methanol (75 ml) gelöst und

mit 2,0 N NaOH (75 ml) unter kräftigem Rühren behandelt, wobei sich ein leichter Niederschlag bildet. Die Suspension wird für 18 h bei 55°C erhitzt wobei sich alle Reagenzien lösen können. Das Methanol wird dann im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand wird mit 5,0 N HCl (75 ml) bei 0°C angesäuert. Die Suspension wird in Ethylacetat extrahiert und die organische Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und unter Bildung eines weißen Feststoffs (94 %) konzentriert.

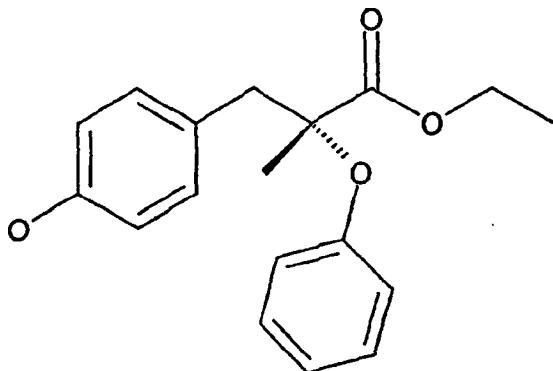
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, J = 7,8, 8,8), 7,10 (d, 2H, J = 8,8), 6,91 (t, 1H, J = 8,8), 6,81 (d, 2H, J = 7,8), 6,77 (d, 2H, J = 7,8), 4,14 (t, 2H, J = 6,6), 3,14 (d, 1H, J = 12,0), 3,01 (d, 1H, J = 12,0), 2,88 (d, 2H, J = 6,6), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), MS [EI+] 458 ($M + H$)⁺, 480 ($M + \text{Na}$)⁺, [EI-] 456 ($M - H$)⁺

Beispiel 2

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

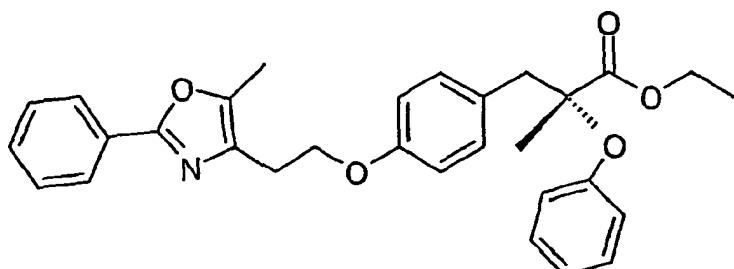


[0133] (R)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt,



aus Beispiel 1, Schritt C, und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester werden, wie in Beispiel 1, Schritt D, beschrieben unter Bildung von (R)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt, als farbloses Öl (61 %) umgesetzt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), MS [EI+] 486 ($M + H$)⁺, [EI-] 484 ($M - H$)⁺.

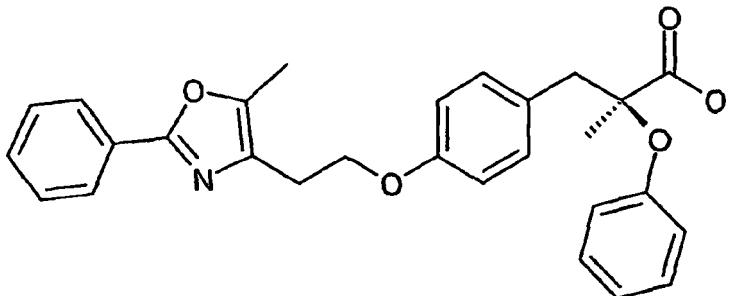


[0134] Die Titelverbindung wird dann aus diesem Phenoxypropionsäureethylester mittels dem Hydrolyseverfahren von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoff (99 %) hergestellt.

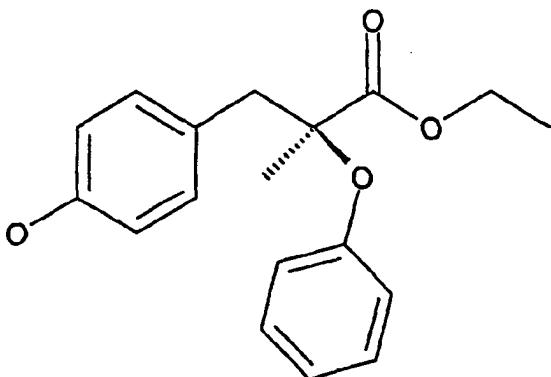
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, J = 7,8, 8,8), 7,10 (d, 2H, J = 8,8), 6,91 (t, 1H, J = 8,8), 6,81 (d, 2H, J = 7,8), 6,77 (d, 2H, J = 7,8), 4,14 (t, 2H, J = 6,6), 3,14 d, 1H, J = 12,0), 3,01 (d, 1H, J = 12,0), 2,88 (d, 2H, J = 6,6), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), MS [EI+] 458 ($M + H$)⁺, [EI-] 456 ($M - H$)⁺.

Beispiel 3

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

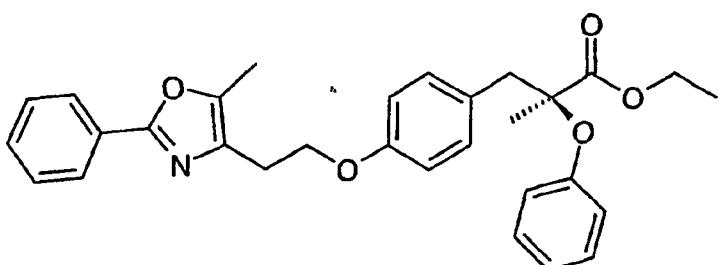


[0135] (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt,



aus Beispiel 1, Schritt C und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester werden, wie in Beispiel 1, Schritt D, beschrieben, unter Bildung von (S)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt, als farbloses Öl (41 %) umgesetzt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,19 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,23 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), MS [EI+] 486 (M + H)⁺.

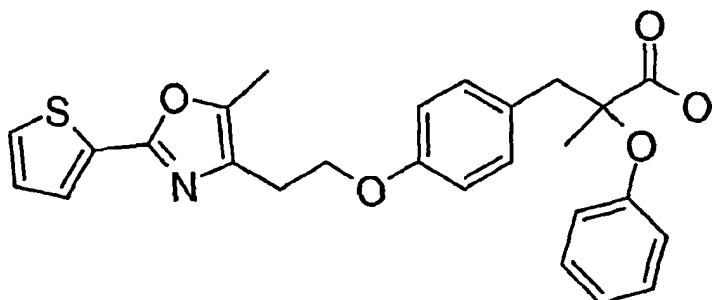


[0136] Die Titelverbindung wird dann aus diesem Phenoxypropionsäureethylester, mittels des Hydrolyseverfahrens von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoffs (96 %) hergestellt.

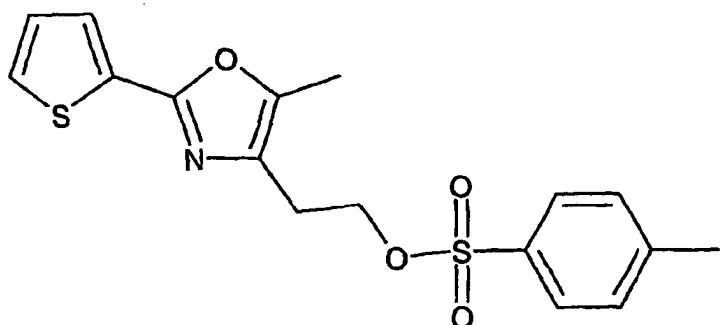
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,87 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H, J = 7,8, 8,8), 7,10 (d, 2H, J = 8,8), 6,91 (t, 1H, J = 8,8), 6,81 (d, 2H, J = 7,8), 6,77 (d, 2H, J = 7,8), 4,14 (t, 2H, J = 6,6), 3,14 (d, 1H, J = 12,0), 3,01 (d, 1H, J = 12,0), 2,88 (d, 2H, J = 6,6), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), MS [EI+] 458 (M + H)⁺, [EI-] 456 (M - H)⁺.

Beispiel 4

Raz-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäure

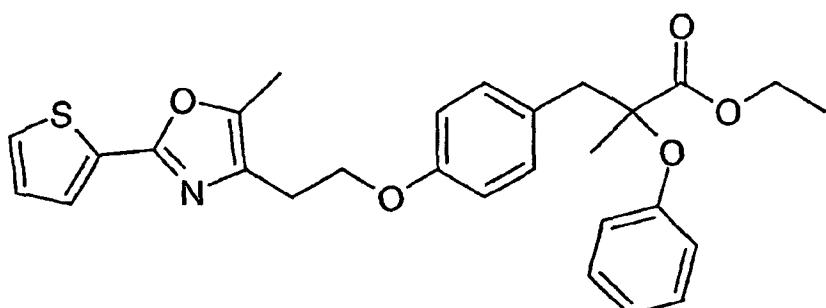


[0137] 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester, wie unten gezeigt,



werden, wie in Beispiel 1, Schritt D, gezeigt, unter Bildung von 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt, als farbloses Öl (30 %) umgesetzt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), MS [EI+] 492 (M + H)⁺, [EI-] 490 (M - H)⁺.

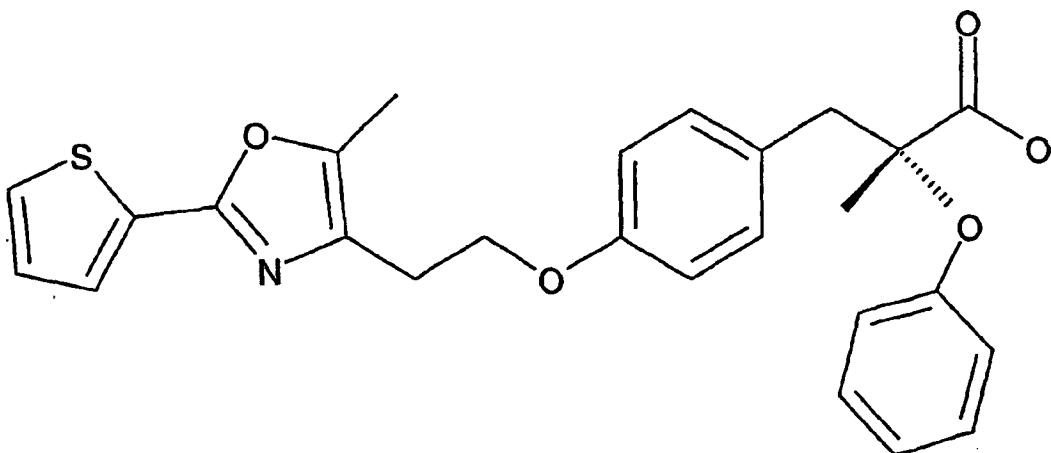


[0138] Die Titelverbindung wird dann aus diesem Phenoxypropionsäureethylester mittels des Hydrolyseverfahrens von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoffs (88 %) hergestellt.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,70 (d, 1H, J = 5,1), 7,57 (d, 1H, J = 3,5), 7,23 (t, 2H, J = 7,4), 7,15 (dd, 1H, J = 3,5, 5,1), 7,12 (d, 2H, J = 8,6), 6,93 (dd, 1H, J = 7,4, 7,8), 6,83 (d, 2H, J = 8,6), 6,79 (d, 2H, J = 7,8), 4,14 (t, 2H, J = 6,6), 3,15 (d, 1H, J = 13,7), 3,03 (d, 1H, J = 13,7), 2,87 (t, 2H, J = 6,6), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), MS [EI+] 464 (M + H)⁺, [EI-] 462 (M - H)⁺ HPLC: T = 2,78 min, Reinheit 99%.

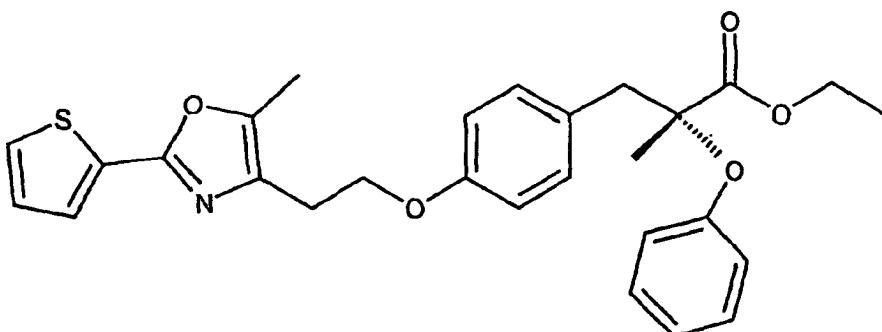
Beispiel 5

(R)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäure



[0139] (R)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester werden wie in Beispiel 1, Schritt D, beschrieben, unter Bildung von (R)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt, als farbloses Öl (54 %) umgesetzt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), MS [EI+] 492 ($M + H$)⁺, [EI-] 490 ($M - H$)⁺.

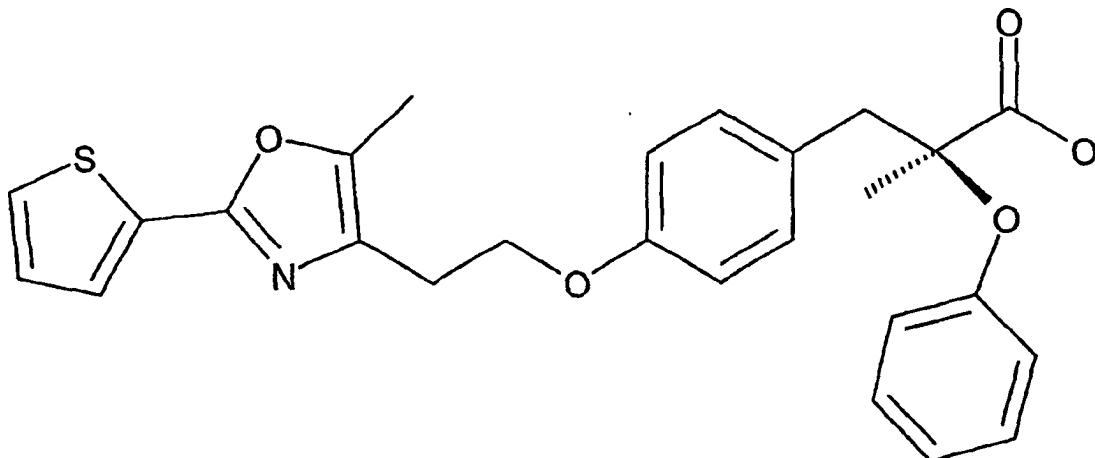


[0140] Die Titelverbindung wird dann mittels des Hydrolyseverfahrens von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoffs (78 %) hergestellt.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 7,70 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,23 (t, 2H, $J = 7,4$), 7,15 (dd, 1H, $J = 3,5,5,1$), 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,93 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,8$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,79 (d, 2H, $J = 7,8$), 4,14 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,15 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,03 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), MS [EI+] 464 ($M + H$)⁺, [EI-] 462 ($M - H$)⁺.

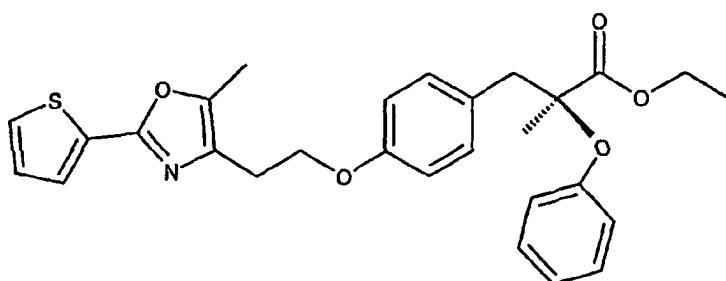
Beispiel 6

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäure



[0141] (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester werden wie in Beispiel 1, Schritt D, gezeigt, unter Bildung von (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäureethylester, wie unten gezeigt, als farbloses Öl (48 %) umgesetzt.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,13, (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), MS [EI+] 492 (M + H)⁺, [EI-] 490 (M - H)⁺.

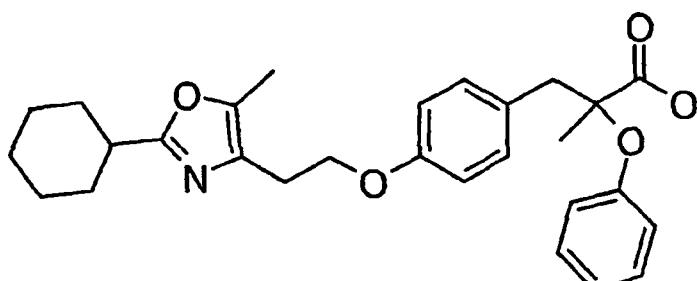


[0142] Die Titelverbindung wird dann mittels des Hydrolyseverfahrens von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoffs (78 %) hergestellt.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 7,70 (d, 1H, J = 5,1), 7,57 (d, 1H, J = 3,5), 7,23 (t, 2H, J = 7,4), 7,15 (dd, 1H, J = 3,5,5,1), 7,12 (d, 2H, J = 8,6), 6,93 (dd, 1H, J = 7,4, 7,8), 6,83 (d, 2H, J = 8,6), 6,79 (d, 2H, J = 7,8), 4,14 (t, 2H, J = 6,6), 3,15 (d, 1H, J = 13,7), 3,03 (d, 1H, J = 13,7), 2,87 (t, 2H, J = 6,6), 2,30 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), MS [EI+] 464 (M + H)⁺, [EI-] 462 (M - H)⁺.

Beispiel 7

2-Methyl-3-{4-[2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäure



[0143] Die Titelverbindung, wie oben gezeigt, wird folgendermaßen synthetisiert:

Schritt A

2-(Cyclohexancarbonyl-amino)-bernsteinsäure-4-benzylester

[0144] Benzyl-L-aspartat (25,0 g, 0,109 mol), DI Wasser (325 ml), Aceton (25 ml) und Na_2CO_3 (41,4 g, 0,384 mol) werden vereinigt und auf 8°C gekühlt. Cyclohexancarbonylchlorid (16 ml, 0,120 mol) wird tropfenweise mittels eines Zugabetrichters über 10 min zugegeben. Die Reaktion kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird für mindestens 90 min gerührt. Konzentriertes HCl (50 ml) wird zu der Aufschämmung gegeben, bis der pH ≤ 4,0 (pH Papier) beträgt. Das Gemisch wird für weitere 45 min gerührt und dann filtriert. Der Feststoff wird mit DI Wasser (2 × 25 ml) gewaschen und unter Vakuum bei 30°C über Nacht unter Bildung von 34,3 g des rohen Amids getrocknet. Eine weitere Reinigung ist nicht nötig.

Schritt B

3-(Cyclohexancarbonyl-amino)-4-oxo-pentansäurebenzylester

[0145] In einem 2 l Kolben werden 2-(Cyclohexancarbonyl-amino)-bernsteinsäure-4-benzylester (34,2 g, 0,102 mol), Pyridin (155 ml) und Essigsäureanhydrid (127 ml) vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 90°C erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. DI Wasser (950 ml) wird dann langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur gekühlt, ehe konz. HCl (50 ml) zu der Aufschämmung gegeben wird, bis der pH ≤ 4,0 (pH Papier) beträgt. Nach dem Rühren für 45 min wird der Feststoff filtriert, mit DI Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und dann unter Vakuum bei 40°C über Nacht unter Bildung von 26,0 g des rohen Ketons getrocknet. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

Schritt C

(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)essigsäurebenzylester

[0146] Phosphorsäureoxychlorid (22 ml, 0,235 mol, 3,0 Äquivalente) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 3-(Cyclohexancarbonylamino)-4-oxo-pentansäurebenzylester (26,0 g, 0,078 mol) in DMF (330 ml) gegeben. Das Gemisch wird für 30 min auf 90°C erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt, ehe es durch langsame Zugabe von DI Wasser (600 ml, Vorsicht Exothermie) verdünnt wird. Das Gemisch wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und mit MTBE (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit DI Wasser und Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung von 21,2 g als braunes Öl konzentriert. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

Schritt D

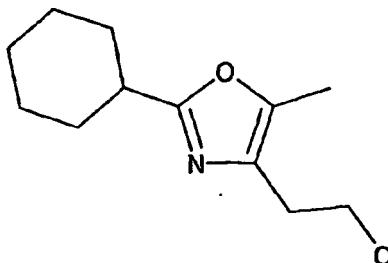
(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)essigsäure

[0147] (2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)essigsäurebenzylester (23,8 g, 0,076 mol), 2B-3 Ethanol (120 ml), DI Wasser (95 ml) und KOH (10,0 g, 0,152 mol, 2 Äquivalente) werden bei Umgebungstemperatur für 60 min oder bis die HPLC das Verschwinden des Benzylesters anzeigt, gerührt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und dann wird konz. HCl zu dem ölichen Rückstand gegeben, bis der pH = 1 (pH Papier) beträgt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTBE (100 ml) aufgeteilt und dann wird die organische Phase mit DI Wasser und Kochsalzlösung (1 × 120 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung eines braunen Halbfeststoffs konzentriert.

[0148] Der braune Halbfeststoff wird in 5 % Na_2CO_3 (100 ml) gelöst und mit MTBE (3 × 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 % Na_2CO_3 (1 × 50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit konz. HCl auf pH = 1 angesäuert und mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung von 9,5 g der Säure konzentriert. Die ^1H NMR zeigt < 1 % Benzylalkohol.

Schritt E

2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethanol

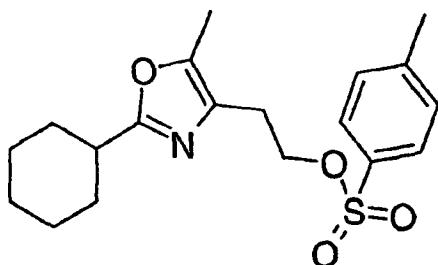


[0149] Ein BH₃-THF Komplex (96 ml, 0,096 mol, 2,3 Äquivalente) wird tropfenweise mittels eines Zugabe-trichters zu einer Lösung aus (2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)essigsäure (9,4 g, 0,041 mol) in THF (45 ml) über 50 min gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h gerührt und dann mit MeOH (30 ml) gestoppt. Nach dem Erhitzen bei 60°C für 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt, konzentriert und der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst. Die organische Phase wird mit 1 N NaOH und Kochsalzlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 7,80 g eines gelben Öls konzentriert. Die ¹H NMR stimmt mit dem gewünschten Produkt überein.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (tt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H), MS (EI+) 210,1 (M + H), 232,1 (M + H + Na).

Schritt F

Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester

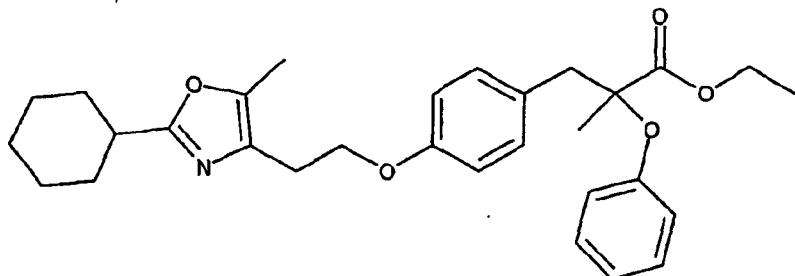


[0150] Eine Lösung aus 2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethanol, (8,7 g, 41,6 mmol) in CH₂Cl₂ (120 ml) wird bei Umgebungstemperatur mit Pyridin (12 ml, 150 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) (1,6 g, 13,1 mmol), und Tosylanhydrid (25,3 g, 77,5 mmol) behandelt. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren zwischen CH₂Cl₂ und IN HCl aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und dann werden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch Biotagechromatographie (40 ml, 25 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des Produkts (9,8 g, 65 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (tt, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, J = 2,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H), MS (EI+) 364,1 (M + H).

Schritt G

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



[0151] 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (300 mg, 1,0 mmol), Toluol-4-sulfosäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester (386 mg, 1,06 mmol) und Cs_2CO_3 (423 mg, 1,3 mmol) werden in wasserfreiem DMF (7 ml) vereinigt und für 16 h bei 55°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zu einem viskosen gelben Öl konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (100 g Silica, 60 × 15 ml Fraktionen, Gradientenelution 0-20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Ethyletherverbindung als farbloses Öl (177 mg, 28 %) gereinigt.

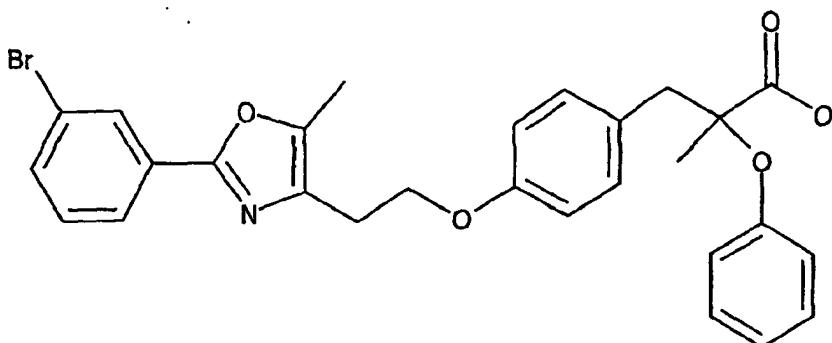
2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-phenoxypropionsäure

[0152] Die Titelverbindung wird folgendermaßen hergestellt:

2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-2-phenoxypropionsäureethylester (175 mg, 3,6 mmol) in MeOH (7 ml) wird mit 2N NaOH (7 ml) behandelt und auf 55°C erwärmt. Nach 18 Stunden wird das Gemisch unter verringertem Druck konzentriert und dann mit 5 N HCl auf einen pH von 1 eingestellt. Die Lösung wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und unter Bildung eines weißen Schaums (157 mg, 88 %) konzentriert.

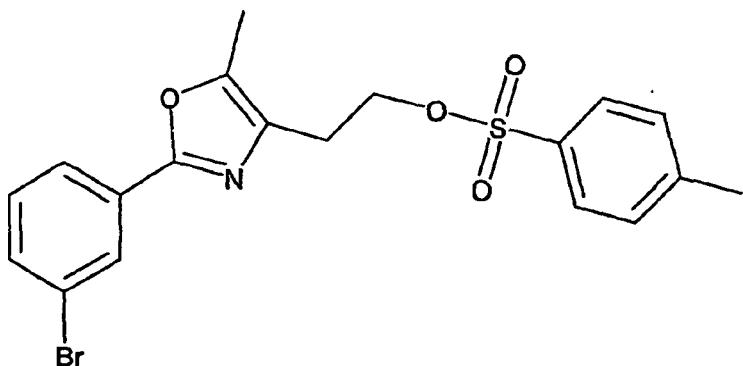
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 7,3, 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,14 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,77 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (m, 2H), MS [EI+] 464 (M + H)⁺, [EI-] 462 (M - H)⁺, HPLC: T = 2,98 min, Reinheit 94%.

3-(4-{2-[2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäure



Schritt A

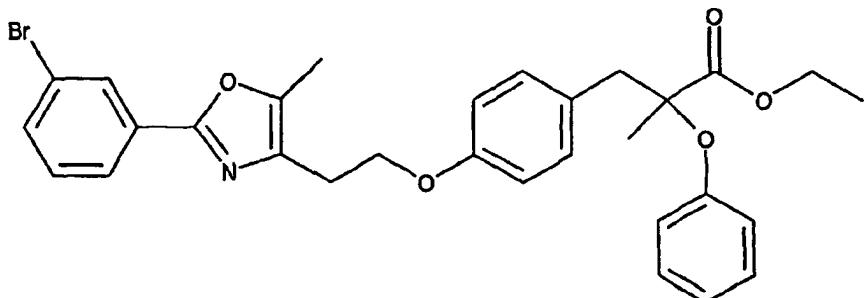
Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester



[0153] Zu einer Lösung aus 2-(3-Bromphenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol (3,27 g, 11,6 mmol) in CH_2Cl_2 (46 ml) bei RT unter N_2 werden Pyridin (3,28 ml) und DMAP (0,43 g, 3,48 mmol) gefolgt von einer portionsweisen Zugebung von Tosylanhydrid (4,54 g, 13,9 mmol) gegeben. Die Reaktion wird auf 32°C exotherm erhitzt und für 2 h gerührt, ehe 1 N HCl (50 ml) zugegeben wird. Das Gemisch wird für 15 min kräftig gerührt und dann wird die organische Phase getrocknet (MgSO_4) und dann unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (40 ml SiO_2 , 50 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester (4,58 g, 91%) als weißes Pulver gereinigt.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53 (dt, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), MS (EI) 437,0 ($M + H$)⁺.

Schritt B

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



[0154] Diese Verbindung wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Teil D, mittels 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (551,5 mg, 1,84 mmol) und Toluol-4-sulfonsäure-2-[2-(3-bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethylester (1,04 g, 2,39 mmol) hergestellt: $R_f = 0,54$ in 1:4 EtOAc : Hexan.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H) 6,83-6,81 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), MS (EI) = 564,2 ($M + H$)⁺.

Schritt C

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

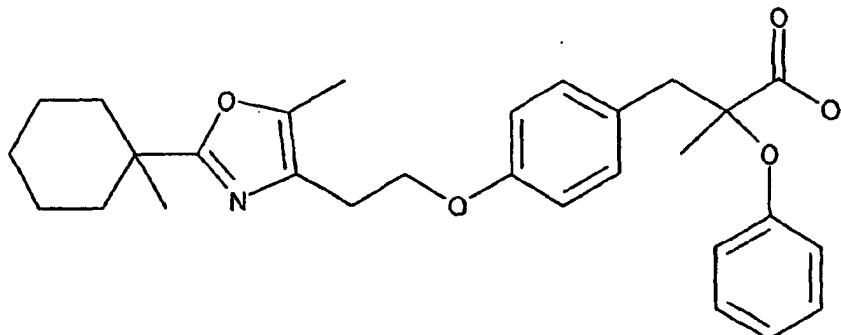
[0155] Die Titelverbindung wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 1, Schritt E, mittels 3-(4-{2-[2-(3-Bromphenyl)-5-methyloxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (52 mg, 0,092 mmol) hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,11 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 6,8$

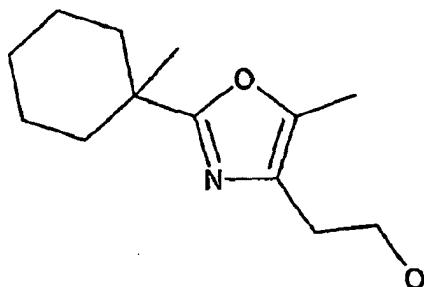
Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), MS (EI) 536,1 ($M + H$)⁺, 535,1 ($M - H$)⁻.

Beispiel 9

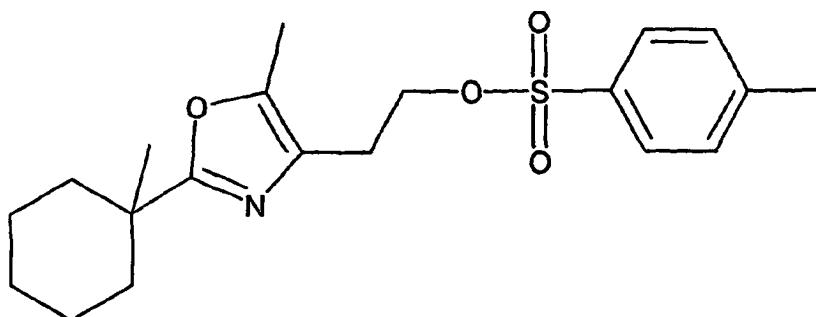
2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-phenoxypropionsäure



[0156] In dieser Synthese werden die folgenden chemischen Zwischenprodukte und die Titelverbindung nacheinander durch das Verfahren von Beispiel 7 mittels 2-(5-Methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)ethanol, wie unten gezeigt, hergestellt.

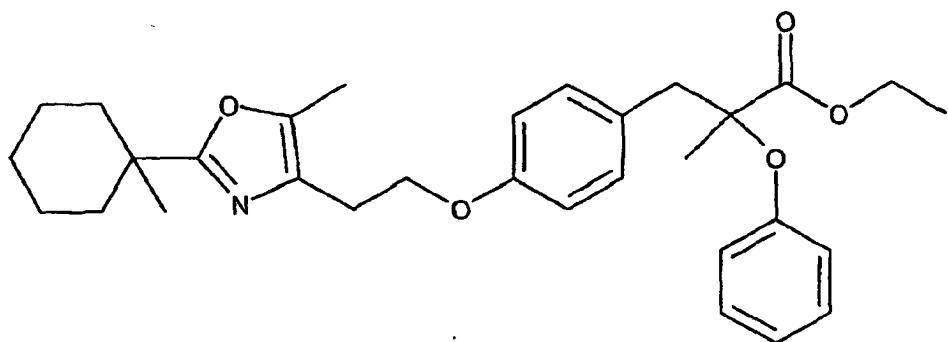


[0157] Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)ethylester, unten gezeigt:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,61-2,02 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 8H), 1,19 (s, 3H), MS (EI) 378,2 ($M + H$)⁺.

[0158] 2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-phenoxypropionsäure-ethylester, unten gezeigt



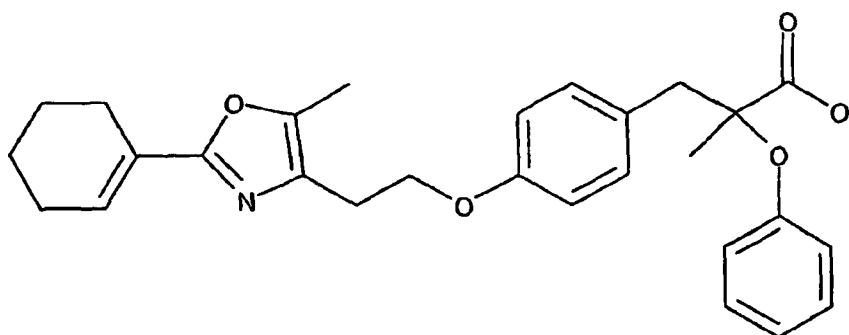
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 4H), 4,20 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (breites m, 2H), 1,56-1,24 (v, breites m, 14H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), MS (EI) 506,3 (M + H)⁺, 528,3 (M + Na)⁺.

[0159] Die Titelverbindung, 2-Methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy}phenyl)-2-phenoxy-propionsäure:

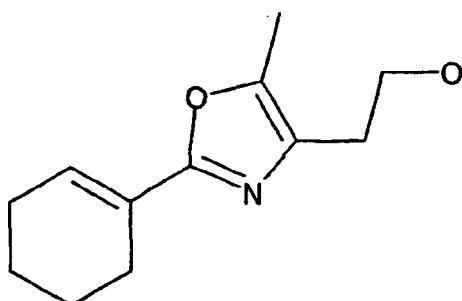
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,48-1,27 (m, 11H), 1,16 (s, 3H), MS (EI) 478,3 (M + H)⁺, 476,3 (M - H)⁻.

Beispiel 10

3-{4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure

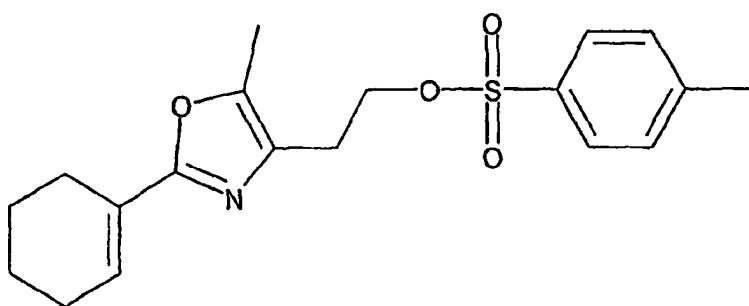


[0160] In dieser Synthese werden die folgenden chemischen Zwischenprodukte und die Titelverbindung nacheinander durch das Verfahren von Beispiel 7 mittels 2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethanol, wie unten gezeigt, hergestellt.

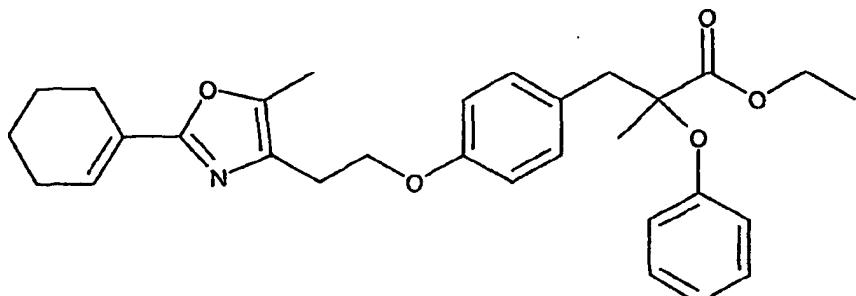


[0161] Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester, unten gezeigt:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42-2,20 (m, 8H), 1,72-1,63 (m, 6H), MS (EI) 362,2 (M + H)⁺



[0162] 3-{4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethyl-ester, wie unten gezeigt:



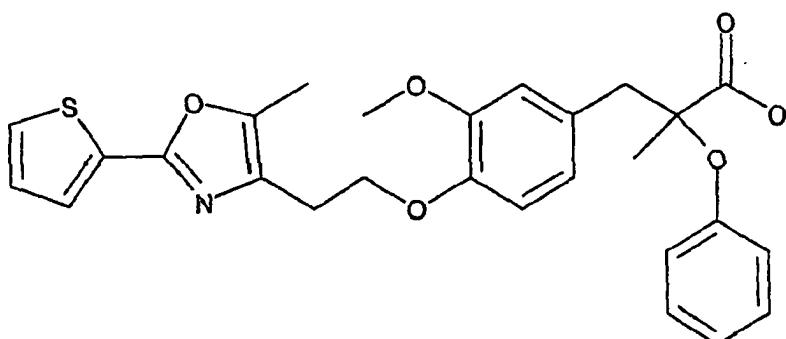
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), MS (EI) 490,3 (M + H)⁺, 512,3 (M + Na)⁺.

[0163] Die Titelverbindung, 3-{4-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure:

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (bs, 2H) 2,23 (s, 3H), 2,16-2,15 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,27 (s, 3H), MS (EI) 462,2 (M + H)⁺, 460,3 (M - H)⁻.

Beispiel 11

3-{3-Methoxy-4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure



Schritt A

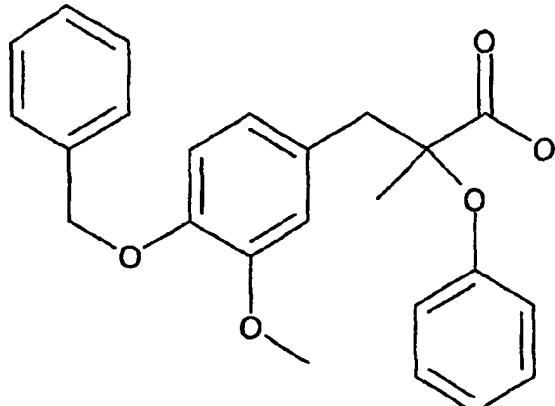
3-(4-Benzyl-3-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-phenoxypropionsäure

[0164] Eine gerührte Lösung aus LDA in Cyclohexan (1,5 M) wird auf -20°C gekühlt und eine Lösung aus 2-Phenoxypropionsäure (10 g, 60,2 mmol) in THF (80,3 ml) wird langsam zugegeben, wobei die Temperatur unter -10°C gehalten wird. Die entstehende Dianionlösung wird für 15 min gerührt und dann wird eine Lösung aus 4-Benzyl-3-methoxybenzaldehyd (14,58 g, 60,2 mmol) in THF (80,3 ml) über 1 Stunde zugegeben, wobei die Temperatur unter -10°C gehalten wird. Fünfzehn Minuten nach der vollständigen Aldehydzugabe wird

das Reaktionsgemisch in Eiswasser (200 ml) gegossen und mittels 1:2 Et₂O : Hexan (500 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird isoliert, wieder mit 1:2 Et₂O : Hexan (240 ml) extrahiert und dann mit konzentriertem HCl bis pH = 3 angesäuert. Die Produktsäure wird in EtOAc (2 × 165 ml) extrahiert, die über Na₂SO₄ getrocknet und zu einer orangen Paste (16,5 g roh, 67 %) konzentriert wird. MS (EI) 426,2 (M + NH₄)⁺, 407,2 (M - H)⁻.

Schritt B

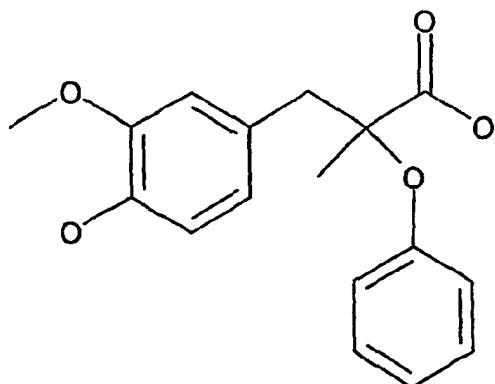
3-(4-Benzylxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäure



[0165] Eine gerührte Lösung aus Et₃SiH (8,67 ml, 54,3 mmol) in CH₂Cl₂ (45 ml) wird mit BF₃ × Et₂O (6,8 ml, 54,3 mmol) behandelt. 3-(4-Benzylxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-phenoxypropionsäure (7,39 g, 18,1 mmol) in CH₂Cl₂ (90,5 ml) wird dann tropfenweise mittels eines Zugabetrichters zugegeben, wobei die Temperatur unter -7°C bleibt. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktion für 1,5 h bei -10°C gerührt und dann mit 1 M NaOH (18,1 ml) gestoppt und mit H₂O (12 ml) verdünnt. Es wird dann 1 N HCl zugegeben, um den pH auf 4 einzustellen, gefolgt von der Trennung der Phasen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit 1 N HCl (15 ml) und dann H₂O (15 ml) gewaschen, gefolgt von dem Trocknen über Na₂SO₄ und einer Konzentration zu einem gummiartigen orangen Feststoff (6,86 g, 97 %). MS (EI) 410,2 (M + NH₄)⁺, 391,3 (M - H)

Schritt C

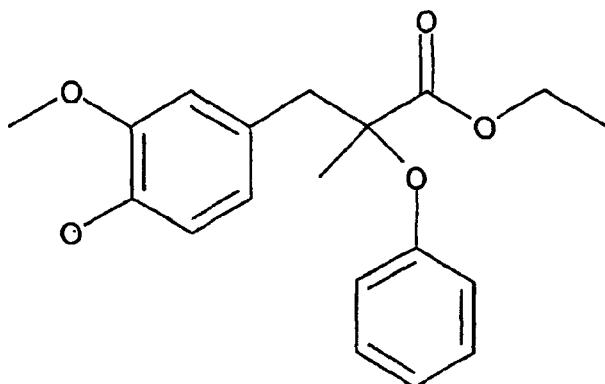
3-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäure



[0166] Eine Lösung aus 3-(4-Benzylxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäure (6,86 g, 17,5 mmol) in EtOH (175 ml) wird zu 5 % Pd/C (186 mg, 10 Gewichtsprozent) gegeben. Das Gemisch wird zuerst mit Stickstoff gespült und dann mit H₂, das dann bei 45 psi für 2 h verwendet wird. Pd/C wird nacheinander durch Celite abfiltriert und da Filtrat wird zu einem rohen Öl (5,42 g, im Überschuss nach der Theorie) konzentriert. MS (EI) 301,2 (M - H)⁻.

Schritt D

3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester



[0167] Eine Lösung aus 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäure (4,56 g, 15,08 mmol) in EtOH (150 ml) wird mit SOCl₂ behandelt und bei 75°C für 14 h erhitzt, dann auf RT gekühlt und zwischen EtOAc (300 ml) und H₂O (400 ml) aufgeteilt. Die wässrige Phase wird entfernt und mit EtOAc (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 % Na₂CO₃ gewaschen, das isoliert und mit EtOAc (100 ml) rückextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und durch Säulenchromatographie (200 g SiO₂, 1:4 EtOAc : Hexan) unter Bildung eines farblosen Öls gereinigt, das eine grüne Farbe über einen Zeitraum von 24 Stunden entwickelt. Das Material wird in EtOAc aufgenommen und durch Celite filtriert und dann unter Bildung eines farblosen Öls (1,99 g, 40 %) konzentriert. R_f = 0,40 in 1:4 EtOAc : Hexan.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,55(m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H) 6,84-6,79 (m, 3H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,30 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 14 Hz, 1H) 1,40 (s, 3H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

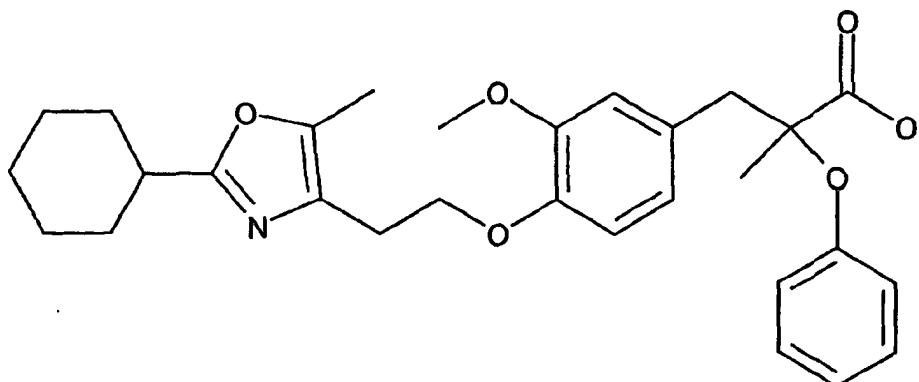
Schritt E

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

[0168] Die Titelverbindung wird aus 2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethyltosylat und 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester gemäß dem parallelen Syntheseverfahren (A) hergestellt. MS (EI) 494,4 (M + H)⁺.

Beispiel 12

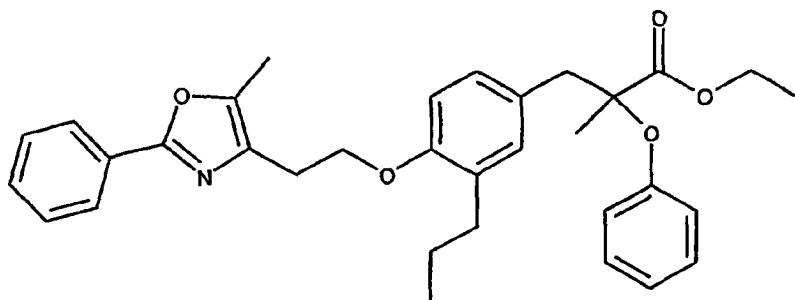
3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-methoxyphenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure



[0169] Die Titelverbindung wird durch das Standardverfahren (A) unter Verwendung von 2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethyltosylat hergestellt. MS (EI) 494,0 (M + H)⁺.

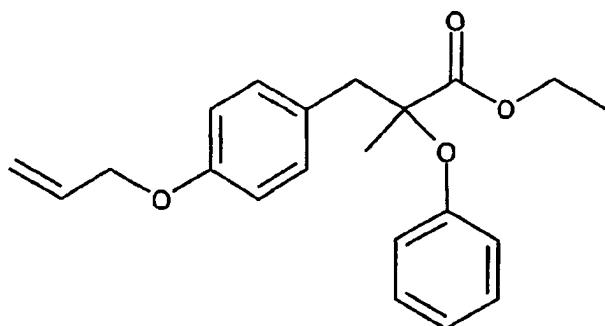
Beispiel 13

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



Schritt A

3-(4-Allyloxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester

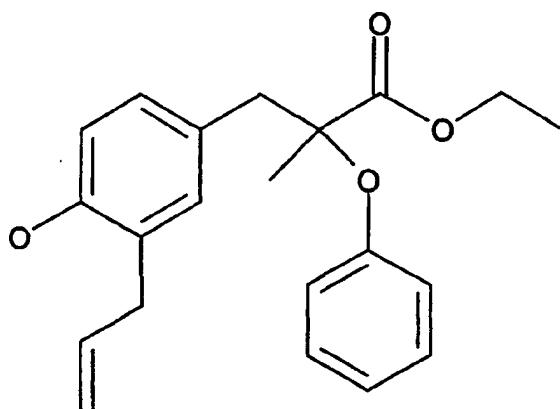


[0170] Eine Lösung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (500 mg, 1,67 mmol) in Methylmethyleketon (6 ml) wird mit Allylbromid (232 mg, 1,92 mmol, 0,17 ml) und Kaliumcarbonat (311 mg, 2,25 mmol) behandelt und dann am Rückfluss erhitzt. Nach 18 Stunden wird das Gemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt und dann zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 ml SiO_2 , Hexan bis 10 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des gewünschten Produkts (478 mg, 84 %) als klares, farbloses Öl gereinigt.

[0171] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,97 (dt, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,05 (ddd, $J = 17,2, 10,6, 5,2$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 10,8, 1,4$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27 (A von AB, $J = 14$ Hz, 1H), 3,11 (B von AB, $J = 14$ Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Schritt B

3-(3-Allyl-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester

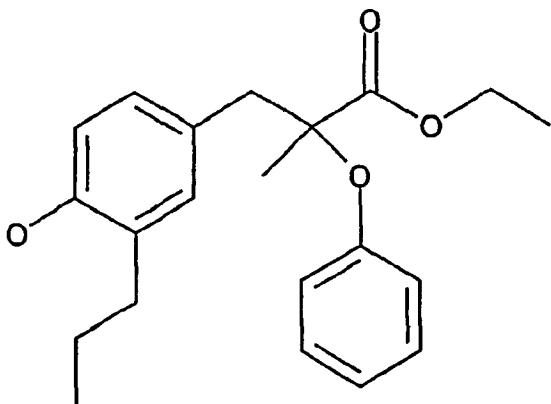


[0172] Eine Lösung aus 3-(4-Allyloxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (475 mg, 1,39 mmol) in Dimethylanilin (1,5 ml) wird am Rückfluss für 18 h erhitzt. Nach dem Kühlen auf Umgebungstemperatur wird das Reaktionsgemisch zwischen EtOAc und 1 N H₂SO₄ aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 ml SiO₂, Hexan bis 30 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des gewünschten Produkts (343 mg, 72 %) als blaßgelbes Öl gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02-6,96 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,16-5,09 (m, 2H), 4,21 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (A von AB, J = 13,6 Hz, 1H), 3,10 (B von AB, J = 13,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Schritt C

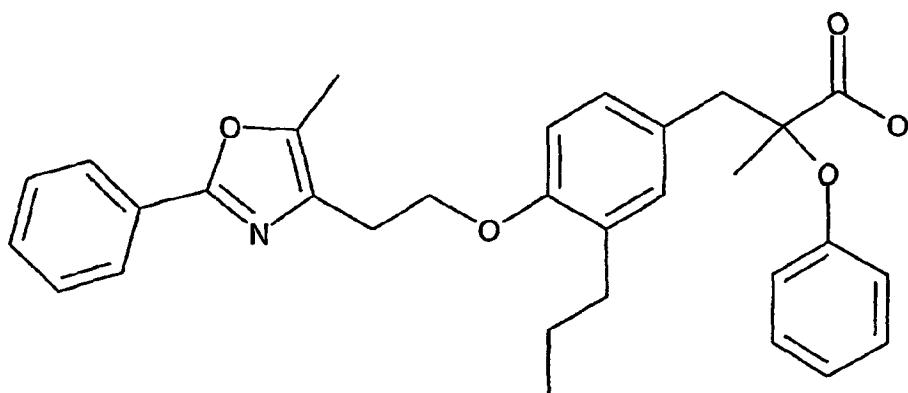
3-(4-Hydroxy-3-propylphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester



[0173] Eine Lösung aus 3-(3-Allyl-4-hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (330 mg, 0,97 mmol) in absolutem EtOH (5 ml) wird mit 5% Pd/C behandelt und dann wird das Gemisch dreimal mit N₂ evakuiert. Das Reaktionsgemisch wird bei 1 atm mit einem H₂ gefüllten Ballon für 24 h hydriert, ehe das Gemisch über Celite filtriert und mit EtOH gewaschen wird. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,99-6,95 (m, 3H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (A von AB, J = 13,6 Hz, 1H), 3,08 (B von AB, J = 13,6 Hz, 1H), 2,55 (t, J = 7, 6 Hz, 2H), 1,62 (Sextet, J = 7,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Schritt D

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



[0174] Eine Lösung aus 3-(4-Hydroxy-3-propylphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (266 mg, 1,0 mmol) in DMF (10 ml) wird mit Cäsiumcarbonat (407 mg, 1,25 mmol) und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester behandelt und dann bei 55°C für 18 h erhitzt. Nach dem Kühlen auf Umgebungstemperatur wird das Gemisch zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 ml SiO₂, Hexan bis 30 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des gewünschten Produkts (315 mg, 60 %) als klares, farbloses Öl gereinigt. MS

(EI) 528,3 ($M + H$)⁺.

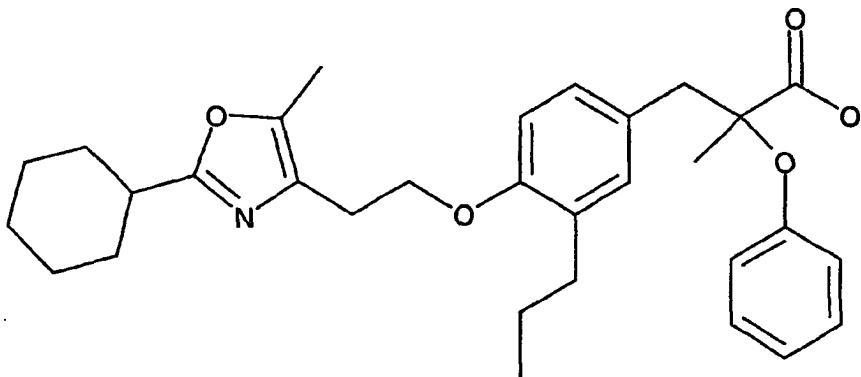
Schritt E

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

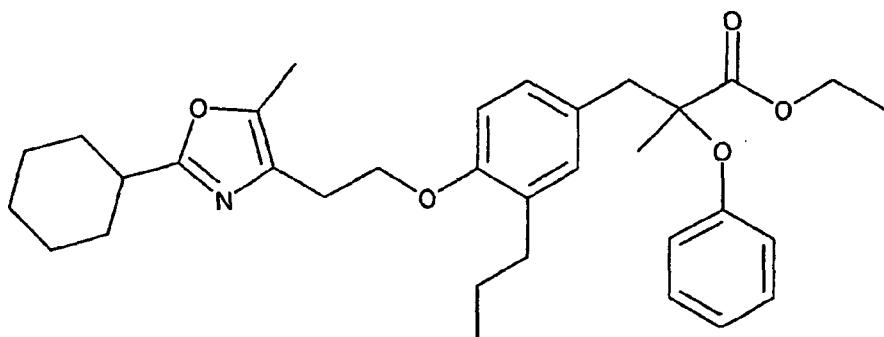
[0175] Eine Lösung aus 3-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyloxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester in EtOH (1,5 ml) wird mit 5 N NaOH (140 µl) behandelt und dann auf 65°C erwärmt. Nach 18 h wird das Gemisch mit 5 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter verringertem Druck unter Bildung des Titelprodukts konzentriert. MS (EI) 500,2 ($M + H$)⁺. LC RT = 3,22 min (>99% rein).

Beispiel 14

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure

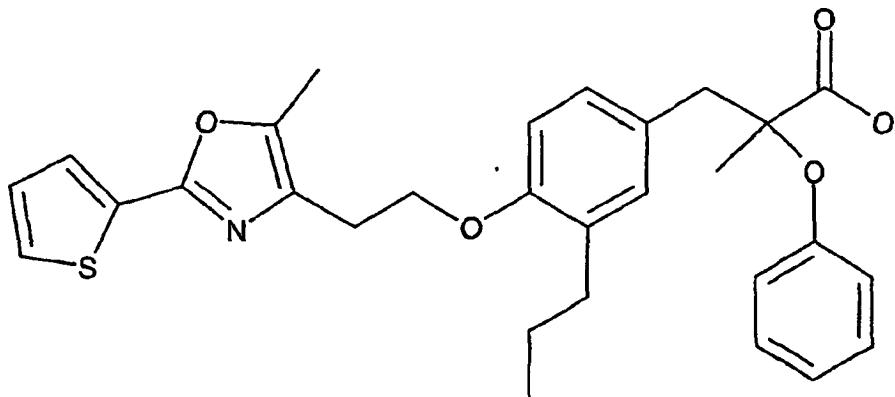


[0176] Die Titelverbindung und deren entsprechender Ester: MS (EI) 534,3 ($M + H$)⁺, wie unten gezeigt, werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 13, Schritte D und E jeweils aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester synthetisiert und dann gemäß LC/MS gereinigt: MS (EI) 506,2 ($M + H$)⁺, LC RT = 3,11 min (>85% rein).

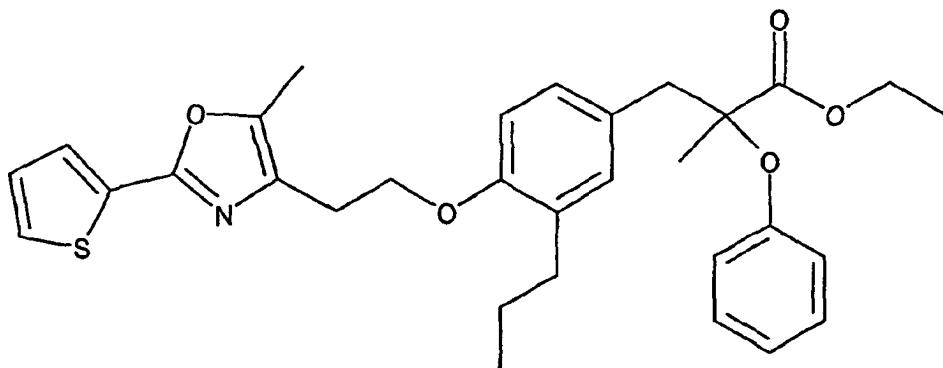


Beispiel 15

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-3-propyl-phenyl}-2-phenoxypropionsäure

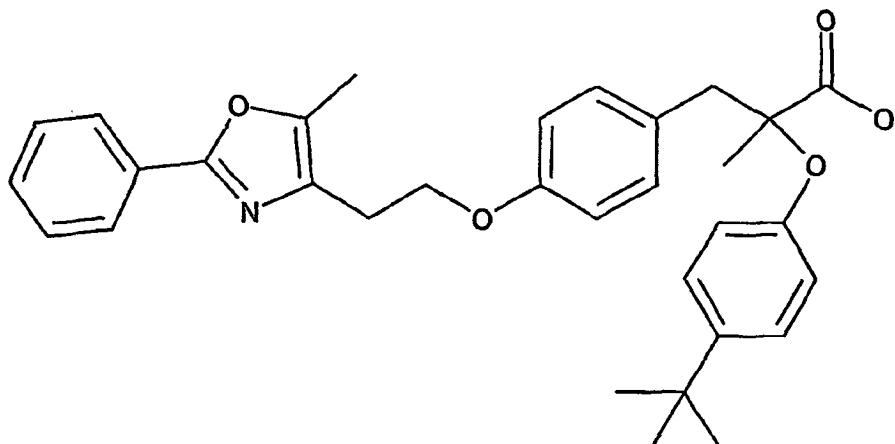


[0177] Die Titelverbindung und der entsprechende Ester: MS (EI) 534,2 ($M + H$)⁺, wie unten gezeigt, werden gemäß dem Verfahren von Beispiel 13, Schritte D und E jeweils aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester synthetisiert und dann durch LC/MS gereinigt: MS (EI) 506,1 ($M + H$)⁺, LC RT = 3,12 min (>99% rein).



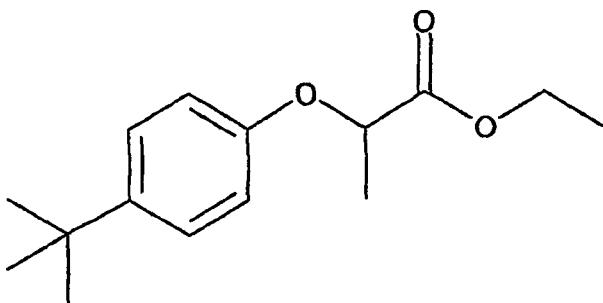
Beispiel 16

3-{4-(2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy)-phenyl}-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)propionsäure



Schritt A

2-(4-tert-Butyl-phenoxy)-propionsäureethylester

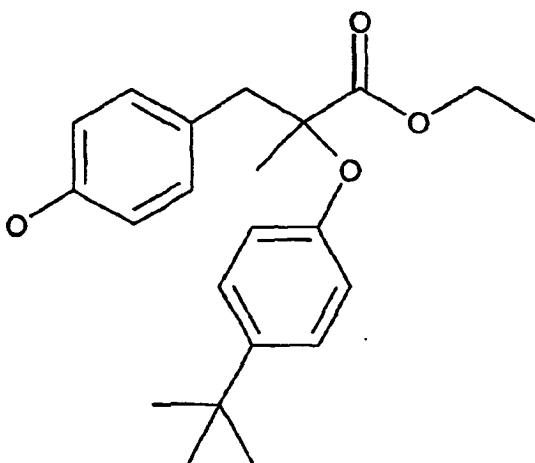


[0178] 4-t-Butylphenol (7,52 g, 50 mmol) in wasserfreiem DMF (40 ml) wird tropfenweise zu NaH (2,2 g, 55 mmol, 60% G/G in Mineralöl) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach 5 Minuten wird Ethyl-2-brompropionat (6,49 ml, 50 mmol, d = 1,394) tropfenweise schnell zugegeben und das entstehende Gemisch kann für 18 h röhren und wird schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und zweimal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines farblosen Öls (12,5 g, 100 %) konzentriert.

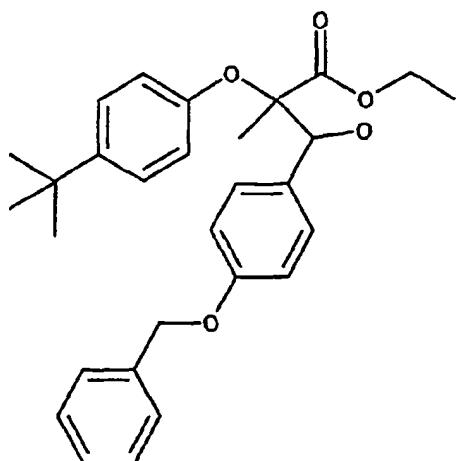
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d, 2H, J = 5,5), 6,80 (d, 2H, J = 5,5), 4,70 (q, 1H, J = 6,6), 4,22 (q, 2H, J = 7,1), 1,59 (d, 3H, J = 6,6), 1,28 (s, 9H), 1,25 (t, 3H, J = 7,1), MS [EI+] 251 ($M + H$)⁺, 268 ($M + \text{NH}_4$)⁺.

Schritt B

2-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester



[0179] Eine Lösung aus LDA (12,7 ml, 19,1 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) wird auf -78°C in einem Trocken-eis/Acetonbad gekühlt und dann wird eine Lösung aus 2-(4-tert-Butyl-phenoxy)-propionsäureethylester in wasserfreiem THF (20 ml), die ebenfalls auf -78°C gekühlt ist, unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach 5 min wird 4-Benzylbenzaldehyd (3,69 g, 17,4 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach dem Rühren für 10 min wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung aus wässrigem NH_4Cl (10 ml) gestoppt und das Gemisch kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das biphasische Gemisch wird mit Ether (100 ml) verdünnt und aufgeteilt und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (600 g Silica, 25 × 200 ml Fraktionen, Gradientenelution 0-20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines farblosen Öls (3,46 g, 58 %) als Gemisch der untrennbaren Diastereomere von 3-(4-Benzylbenzyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester gereinigt, der ohne weitere Charakterisierung oder Reinigung verwendet wird:



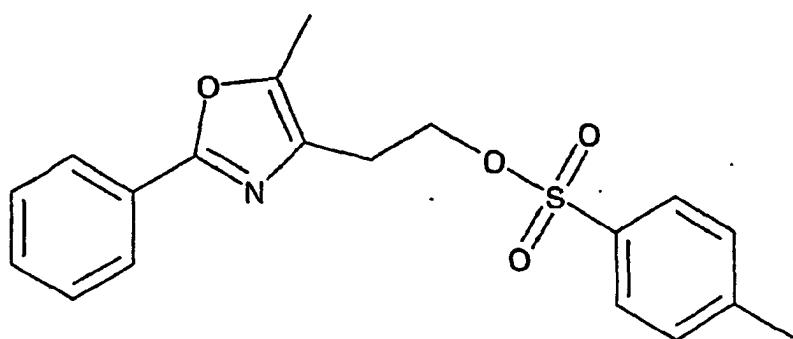
[0180] 3-(4-Benzyl-oxo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester (3,46 g, 7,5 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 ml) wird auf 0°C gekühlt und mit Pyridin (6,0 ml, 75 mmol, d = 0,978) behandelt. Trifluoressigsäureanhydrid (2,11 ml, 15 mmol, d = 1,487) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird für 1 h gerührt und schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt. Die Lösung wird zweimal mit 1 N HCl gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 3-(4-Benzyl-oxo-phenyl)-2-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-trifluoracetoxy-2-methylpropionsäureethylester konzentriert, der ohne weitere Charakterisierung verwendet wird.

[0181] Das Material wird in Ethylacetat (50 ml) gelöst und mit 10 % Palladium auf Kohle (1,5 g) gelöst und unter einer Wasserstoffatmosphäre für 48 h gerührt. Die Suspension wird durch Celite filtriert und im Vakuum zu einem goldenen Öl konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (200 g, Silica, 30 × 20 ml Fraktionen, 2 % Ethylacetat in CHCl_3) unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl (1,06 g, zwei Schritte 40 %) gereinigt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, 2H, J = 8,6), 7,12 (d, 2H, J = 8,6), 4,19 (q, 1H, J = 7,1), 3,24 (d, 1H, J = 12,3), 3,11 (d, 1H, J = 12,3), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,1), MS [EI+] 357 ($M + H$)⁺, [EI-] 355 ($M - H$)⁺.

Schritt C

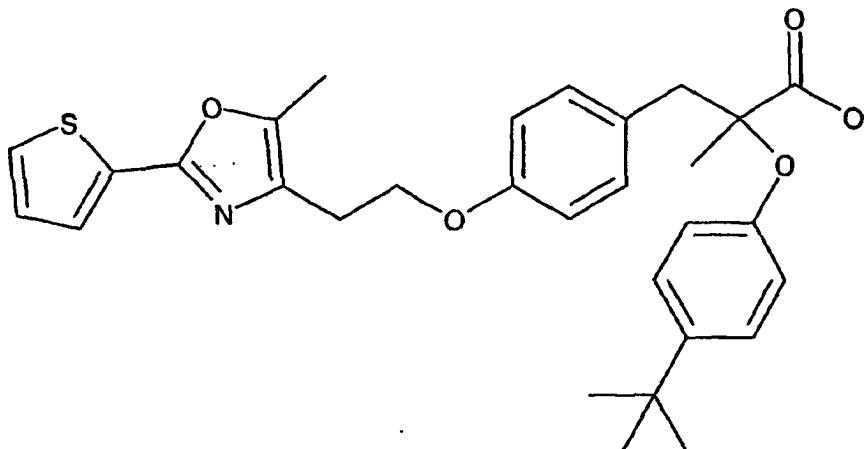
3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäure



[0182] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (A) aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl)-oxazol-4-yl)-ethylester unter Bildung eines weißen Feststoffs (17 %) hergestellt. MS [EI+] 514 ($M + H$)⁺, [EI-] 512 ($M - H$)⁺.

Beispiel 17

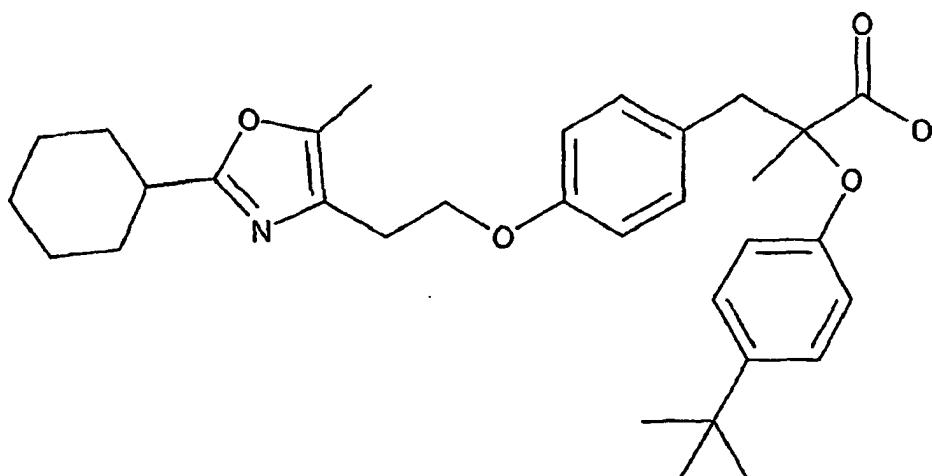
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäure



[0183] Die Titelverbindung wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 16, Schritt C, mittels 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester unter Bildung eines weißen Feststoffs (19%) hergestellt. MS [EI+] 520 ($M + H$)⁺, [EI-] 518 ($M - H$)⁺.

Beispiel 18

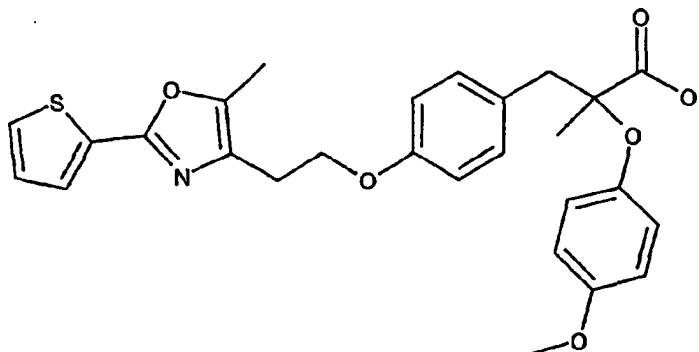
2-Methyl-3-{4-[2-[5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl]-ethoxy]-phenyl}-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäure



[0184] Die Titelverbindung wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 16, Schritt C unter Verwendung von 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-tert-butylphenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-yl)-ethylester unter Bildung eines weißen Feststoffs (18%) hergestellt. MS [EI+] 520 ($M + H$)⁺, [EI-] 518 ($M - H$)⁺.

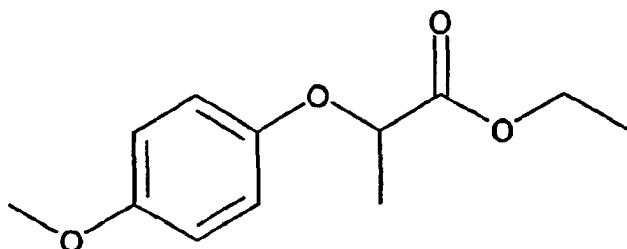
Beispiel 19

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



Schritt A

2-(4-Methoxyphenoxy)-propionsäureethylester

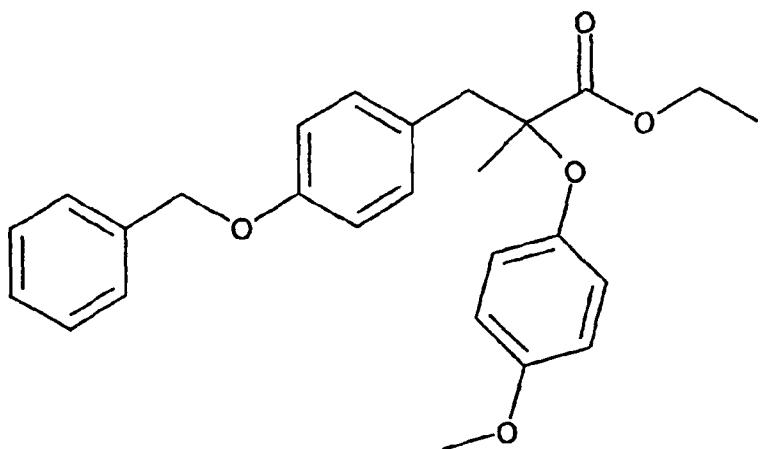


[0185] 4-Methoxyphenol (3,29 g, 26,5 mmol), K_2CO_3 (7,32 g, 53 mmol) und Ethyl 2-brompropionat (4,8 g, 26,5 mmol) werden in wasserfreiem DMF (50 ml) vereinigt und bei 90°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach 16 h wird das DMF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (100 ml) gelöst und zweimal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines goldenen Öls (4,8 g, 81 %) konzentriert.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (d, 2H, $J = 7,9$), 6,73 (d, 2H, $J = 7,9$), 4,58 (q, 1H, $J = 6,1$), 4,14 (q, 2H, $J = 7,2$), 3,69 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, $J = 6,1$), 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$), MS [EI+] 225 ($M + H$)⁺, [EI-] 223 ($M - H$)⁺.

Schritt B

2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester



[0186] Eine Lösung aus 2-(4-Methoxyphenoxy)-propionsäureethylester in wasserfreiem THF (20 ml) wird auf -78°C unter Stickstoff gekühlt und dann mit einer tropfenweisen Zugabe von LDA (13,4 ml, 20 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) bei einer Geschwindigkeit behandelt, die langsam genug ist, um die Temperatur unter -70°C zu halten. Nach 30 min wird 4-Benzylbenzaldehyd (3,88 g, 18,3 mmol) in wasserfreiem THF langsam tropfen-

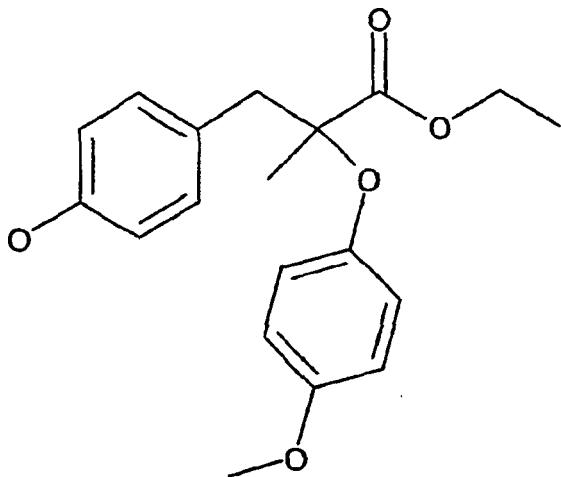
weise auf die vorher beschriebene Art zugegeben. Nach dem Rühren für 30 min wird das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten Lösung aus wässrigem NH_4Cl (20 ml) gestoppt und das Gemisch wird auf Umgebungs-temperatur erwärmt. Das biphasische Gemisch wird mit Ether (100 ml) verdünnt und aufgeteilt und die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (500 g, Silica, 40×125 ml Fraktionen, Gradientenelution 0-20 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines farblosen Öls (3,97 g, 50 %) als Gemisch der untrennbar Diastereomere von 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester gereinigt, der ohne weitere Charakterisierung oder Reinigung verwendet wird. $R_f = 0,28$ in 4:1 Hexan : Ethylacetat.

[0187] 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-3-hydroxy-2-methylpropionsäureethylester (2,15 g, 4,9 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 ml) wird auf 0°C gekühlt und mit $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0,91 ml, 7,4 mmol, $d = 1,154$) und Triethylsilan (1,18 ml, 7,4 mmol, $d = 0,728$) behandelt. Das Gemisch wird für 2 h gerührt und schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt. Gesättigtes wässriges Na_2CO_3 (15 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird kräftig gerührt. Die Lösung wird aufgeteilt und die organische Phase wird zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung von 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester als farbloses Öl (428 mg, 21%) konzentriert. $R_f = 0,36$ in 4:1 Hexan : Ethylacetat.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (t, 2H, $J = 7,1$), 7,35 (d, 2H, $J = 7,1$), 7,34 (t, 1H, $J = 7,0$), 7,18 (d, 2H, 8,6), 6,91 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,79 (d, 2H, 8,6), 6,74 (d, 2H, $J = 6,6$), 5,05 (s, 2H), 4,21 (q, 1H, $J = 7,1$), 3,75 (s, 3H), 3,23 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,10 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,31 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$), MS [EI^+] 438 ($M + \text{NH}_4$)⁺, [EI^-] 419 ($M - \text{H}$)⁺.

Schritt C

2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester



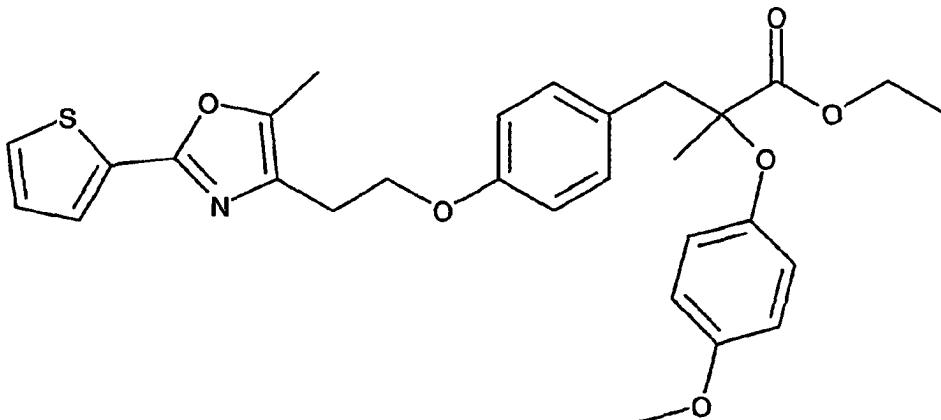
[0188] 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpropionsäureethylester (428 mg, 1,0 mmol) wird in Ethanol (50 ml) gelöst und mit 5% Palladium auf Kohle (200 mg) behandelt und unter einer Wasserstoffatmosphäre für 16 h gerührt. Die Suspension wird durch Celite filtriert und im Vakuum unter Bildung eines farblosen Öls (257 mg, 76 %) konzentriert.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,73 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,72 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,69 (t, 1H, $J = 6,6$), 4,16 (q, 1H, $J = 7,4$), 3,68 (s, 3H), 3,14 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,01 (d, 1H, $J = 13,7$), 1,23 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,4$), MS [EI^+] 331 ($M + \text{H}$)⁺, 348 ($M + \text{NH}_4$)⁺, [EI^-] 329 ($M - \text{H}$)⁺.

[0189] 2-(4-Methoxyphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester (515821) (etwa 2,5 g) der auf dieselbe Weise hergestellt wird, wird durch Chiralchromatographie unter Bildung der individuellen Enantiomere (Chiracel OD, 8×29 cm, 5 % IPA/Heptan, 275 nm, (S)-Isomer: 1,09 g, 97,4 % ee, (R)-Isomer: 1,01 g > 99 % ee) gereinigt.

Schritt D

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



[0190] Die Herstellung erfolgt aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäureethyl-ester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester unter Bildung eines farblosen Öls (86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,36 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,07 (dd, 1H, $J = 5,1,3,5$), 6,81 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,71 (d, 2H, $J = 6,6$), 4,21 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,20 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,74 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,08 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,95 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$), MS [EI+] 522 ($M + H$)⁺.

Schritt E

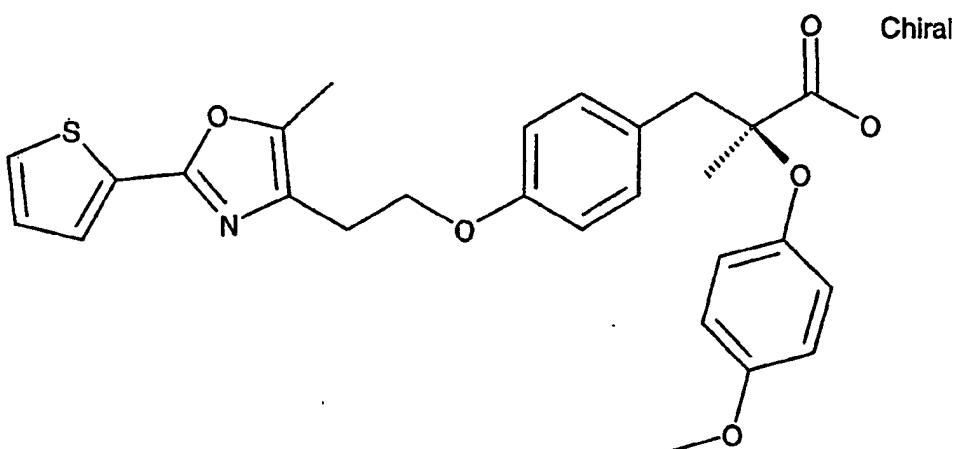
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäure

[0191] Die Titelverbindung wird aus 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäureethylester mittels des Hydrolyseverfahrens von Beispiel 1, Schritt E, unter Bildung eines weißen Feststoffs (63 %) hergestellt.

^1H NMR (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,9$), 7,15 (dd, 1H, $J = 4,8,3,9$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,76 (d, 2H, $J = 9,0$), 6,71 (d, 2H, $J = 9,0$), 4,12 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,65 (s, 3H), 3,07 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,06 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,86 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), MS [EI+] 494 ($M + H$)⁺, [EI-] 492 ($M - H$).

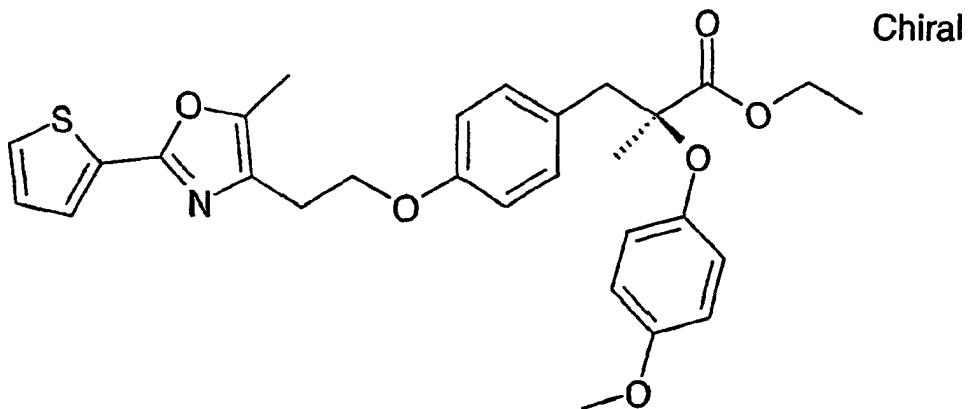
Beispiel 20

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



Schritt A

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäureethylester



[0192] Die Titelverbindung wird aus (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethylester unter Bildung eines farblosen Öls (32 %) hergestellt.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 3,5$), 7,36 (d, 1H, $J = 5,1$), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$), 7,07 (dd, 1H, $J = 5,1,3,5$), 6,81 (d, 2H, $J = 6,6$), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,71 (d, 2H, $J = 6,6$), 4,21 (q, 2H, $J = 7,2$), 4,20 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,74 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,08 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,95 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$), MS [EI+] 522 ($M + H$)⁺.

Schritt B

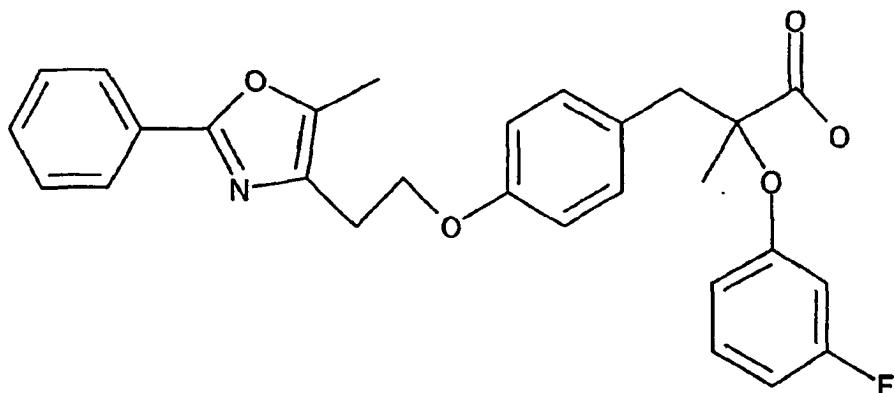
(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)propionsäure

[0193] Die Titelverbindung wird aus (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-methoxyphenoxy)-propionsäureethylester, gemäß dem Verfahren von Beispiel 19, Schritt E, unter Bildung eines klebrigen weißen Feststoffs (83 %) hergestellt.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,70 (d, 1H, $J = 4,8$), 7,57 (d, 1H, $J = 3,9$), 7,15 (dd, 1H, $J = 4,8,3,9$), 7,10 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$), 6,76 (d, 2H, $J = 9,0$), 6,71 (d, 2H, $J = 9,0$), 4,12 (t, 2H, $J = 6,4$), 3,65 (s, 3H), 3,07 (d, 1H, $J = 13,7$), 3,06 (d, 1H, $J = 13,7$), 2,86 (t, 2H, $J = 6,4$), 2,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), MS [EI+] 494 ($M + H$)⁺, [EI-] 492 ($M - H$).

Beispiel 21

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

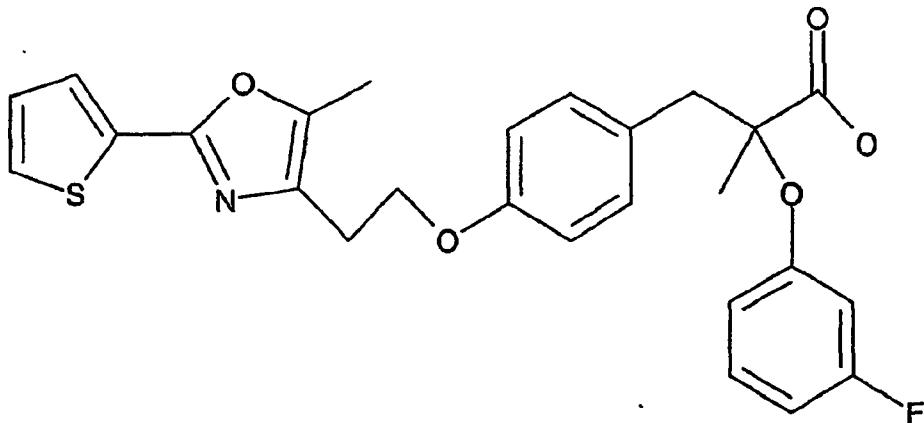


[0194] 2-(3-Fluorphenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure wird aus 2-(3-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionsäureethylester durch das Standardverfahren (B) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,82 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,76-6,61 (m, 3H), 4,20 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,26 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,05 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z exakte Masse berechnet für C₂₈H₂₆FNO₅ 476,1873, gefunden 476,1869.

Beispiel 22

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

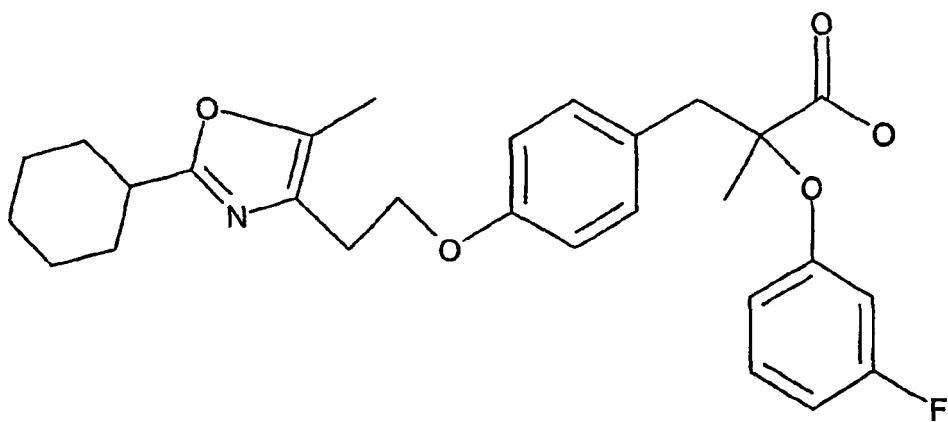


[0195] Die Titelverbindung wird aus 2-(3-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester gemäß dem Verfahren von Beispiel 21 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dd, 1H, J = 3,5 Hz, 1,17 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 1,17 Hz), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, 3,91 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,75-6,62 (m, 3H), 4,17 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,26 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z exakte Masse berechnet für C₂₆H₂₅FNO₅S 482,1437, gefunden 482,1454.

Beispiel 23

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

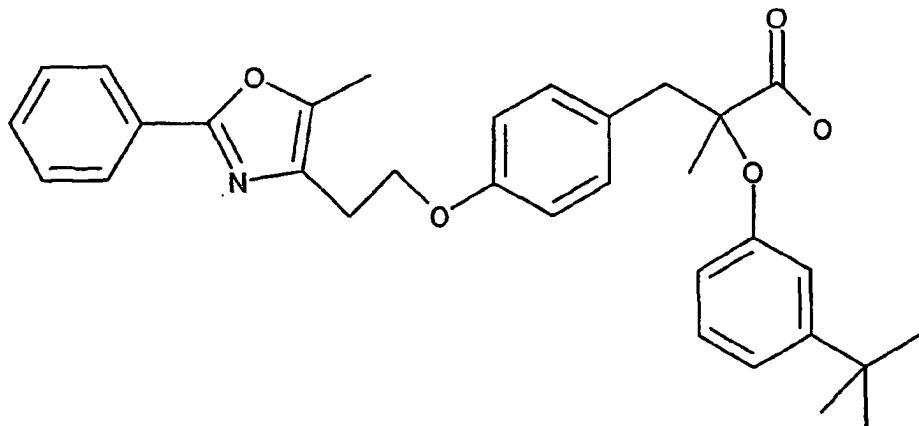


[0196] Die Titelverbindung wird aus 2-(3-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester gemäß dem Verfahren von Beispiel 21 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,27 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 6,76 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,72-6,58 (m, 3H), 4,14 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,08 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für C₃₄H₃₁FNO₅ 552,21, gefunden 552,2.

Beispiel 24

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

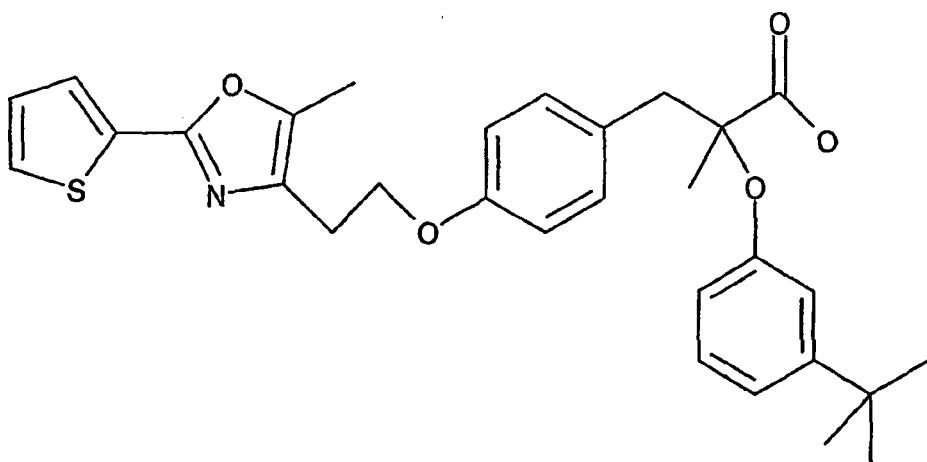


[0197] 2-(3-t-Butyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure wird aus 2-(3-tert-Butylphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester durch das Standardverfahren (B) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08 (dt, 1H, J = 7,0 Hz, 0,8 Hz), 7,92 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,72-6,99 (m, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,25 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,39 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₃₂H₃₄NO₅ 514,2593, gefunden 514,2622.

Beispiel 25

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

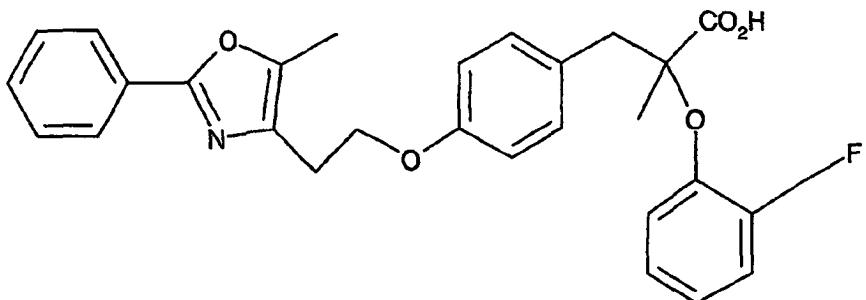


[0198] Die Titelverbindung wird aus 2-(3-tert-Butylphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das Verfahren von Beispiel 24 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd, 1H, J = 3,91 Hz, 1,17 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 5,09 Hz, 1,17 Hz), 7,19-7,16 (m, 3H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,89 (t, 1H, J = 2,35 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,60 Hz, 2,74 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,25 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 6,26 Hz); 2,35 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₃₀H₃₄NO₅S 520,2157, gefunden 520,2182.

Beispiel 26

2-(2-Fluorophenoxy)-2-methyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-propionsäure

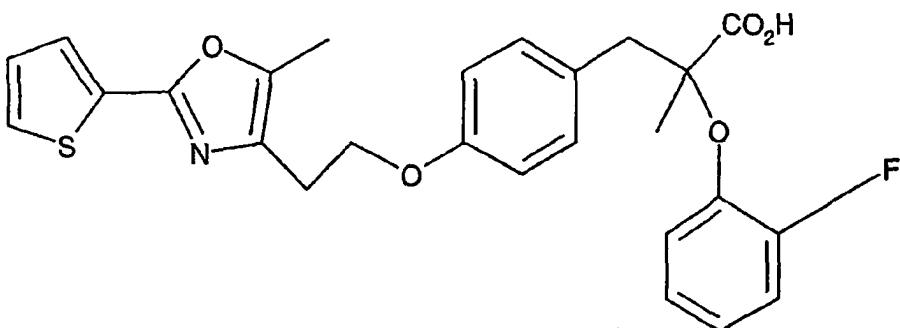


[0199] 2-(2-Fluorphenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure wird aus 2-(2-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester durch das Parallelsyntheseverfahren (B) hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (dd, 2H, J = 7,43 Hz, 2,35 Hz), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,22 (d, 2H, J = 8,99 Hz), 7,12-6,95 (m, 4H), 6,84 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,26 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,38 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₈H₂₆FNO₅ 476,1873, gefunden 476,1858.

Beispiel 27

2-(2-Fluor-phenoxy)-2-methyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-propionsäure

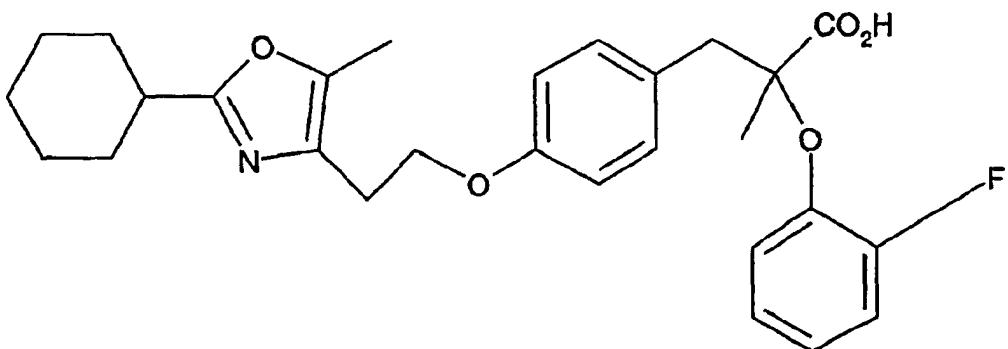


[0200] Die Titelverbindung wird aus 2-(2-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das Verfahren von Beispiel 26 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (dd, 1H, J = 3,52 Hz, 1,17 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, 1,17 Hz), 7,21 (d, 3H, J = 8,60 Hz), 7,12-6,95 (m, 3H), 6,83 (d, 3H, J = 8,60 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,27 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,17 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₆H₂₅FNO₅S 482,1437, gefunden 482,1454.

Beispiel 28

3-[4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-2-(2-fluor-phenoxy)-2-methyl-propionsäure

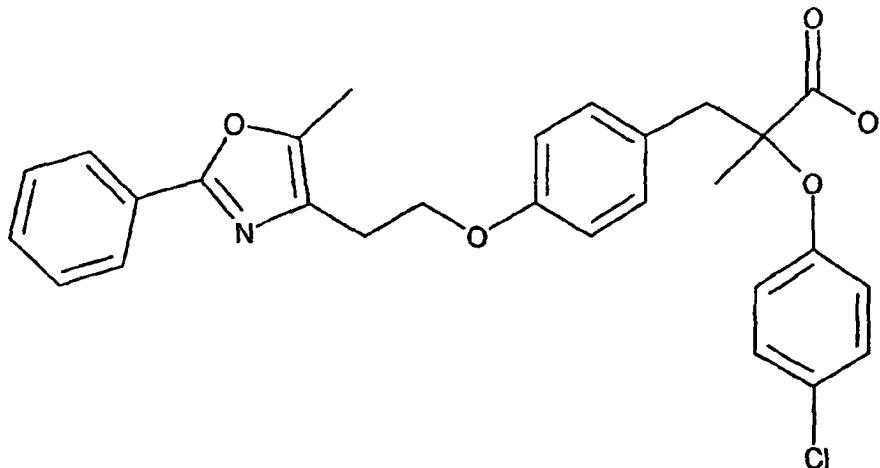


[0201] Die Titelverbindung wird aus 2-(2-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das Verfahren von Beispiel 26 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,12-6,96 (m, 4H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,19 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, $J = 10,95$ Hz), 1,81 (d, 2H, $J = 12,90$ Hz), 1,70 (d, 1H, $J = 12,90$ Hz), 1,85 (q, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,39-1,23 (m, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FNO}_5$ 482,2343, gefunden 482,2349.

Beispiel 29

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

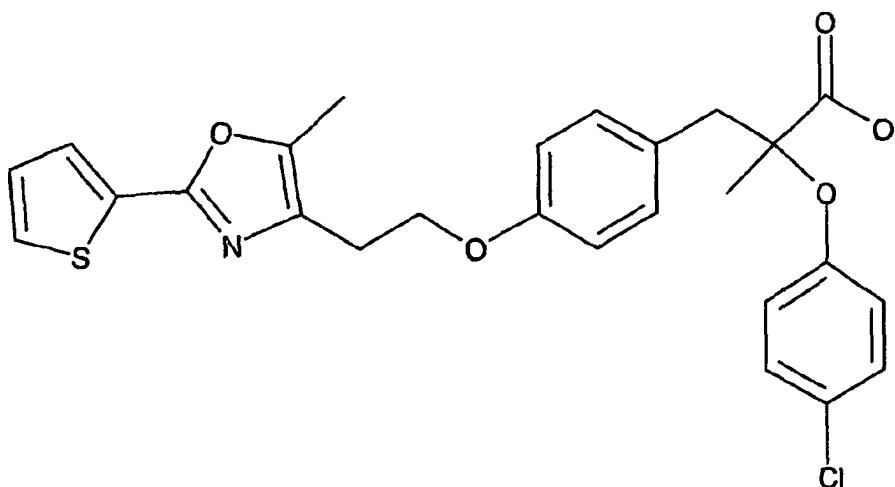


[0202] 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure wird aus 2-(4-Chlorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester durch das Standardverfahren (B) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,45 (d, 3H, $J = 6,65$ Hz), 7,17 (t, 4H, $J = 7,43$ Hz), 6,82 (dd, 4H, $J = 8,60$ Hz, 2,74 Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,23 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClNO}_5$ 492,16, gefunden 492,2.

Beispiel 30

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



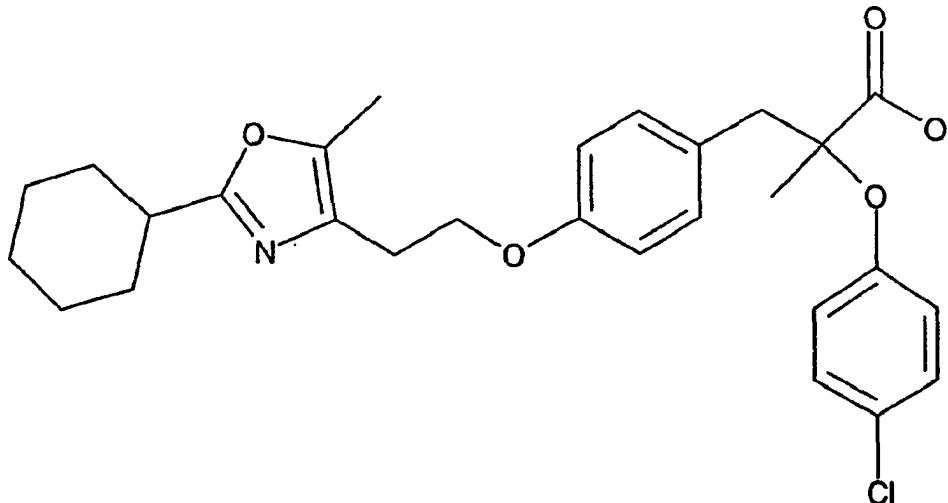
[0203] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Chlorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das Verfahren von Beispiel 29 erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, 1H, $J = 4,30$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 4,30$ Hz), 7,20-7,16 (m, 4H), 7,06 (dd,

1H, J = 8,60 Hz, 3,91 Hz), 6,83 (t, 4H, J = 8,60 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,23 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für C₂₆H₂₅CINO₅S 498,12, gefunden 498,1.

Beispiel 31

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

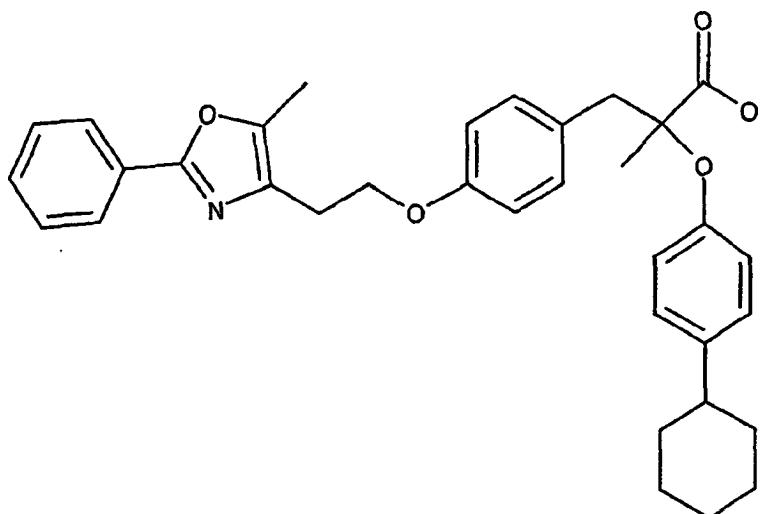


[0204] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Chlorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das Verfahren von Beispiel 29 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,21 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,05 (d, 2H, J = 11,73 Hz), 1,80 (d, 2H, J = 11,73 Hz), 1,55 (q, 2H, J = 11,73 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,37-1,20 (m, 4H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für C₂₈H₃₃CINO₅ 498,21, gefunden 498,2.

Beispiel 32

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



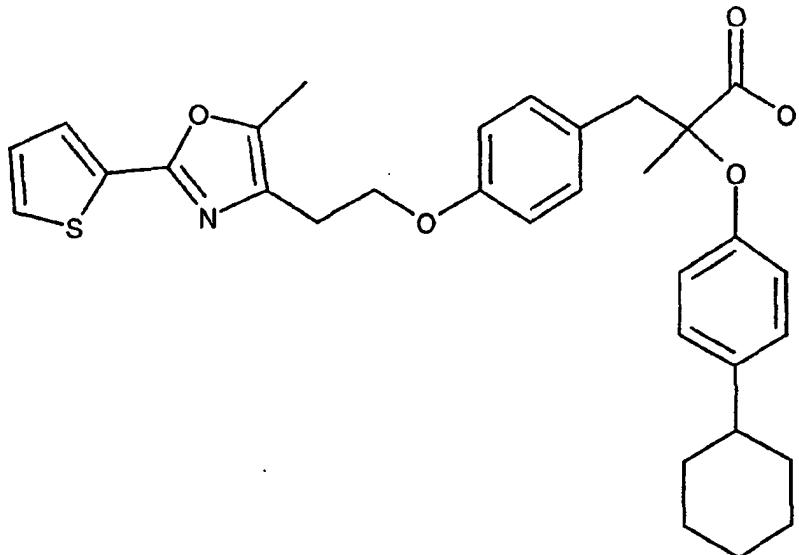
[0205] 2-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-(2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure wird aus 2-(4-Cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester durch das Standardverfahren (B) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,98 (m, 2H), 7,45 (t, 3H, J = 2,80 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 7,90 Hz), 6,82 (d, 4H, J = 8,60 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,22 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,12 (d, 1H, J =

= 14,08 Hz), 2,40 (s, 4H), 1,83-1,71 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,16 (m, 6H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für C₃₄H₃₈NO₅ 540,28, gefunden 540,3.

Beispiel 33

2-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propi-
onsäure

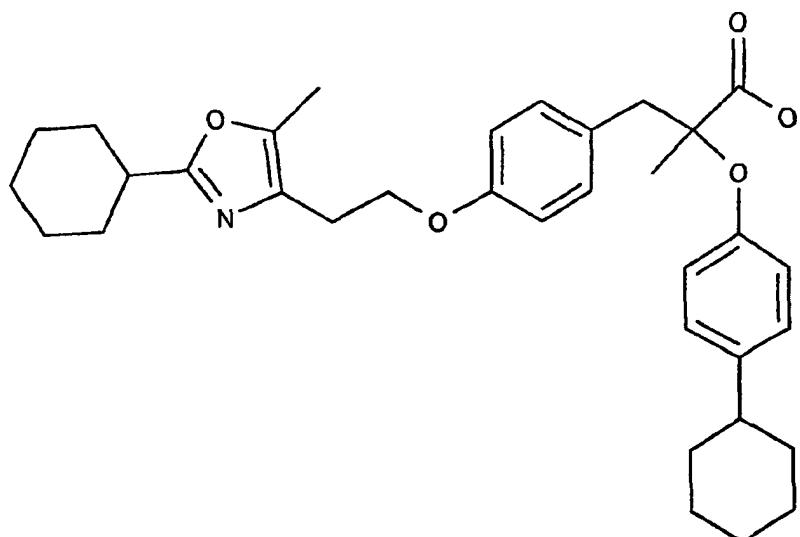


[0206] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäuree-
thylester durch das Verfahren von Beispiel 32 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H, J = 3,13 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 4,69 Hz, 0,78 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, 3,52 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,87-6,80 (m, 4H), 4,19 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,39 (s, 5H), 3,23 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,82 (d, 4H, J = 11,73 Hz), 1,73 (d, 1H, J = 11,73 Hz), 1,40 (s, 3H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für C₃₂H₃₆NO₅S 546,23, gefunden 546,2.

Beispiel 34

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



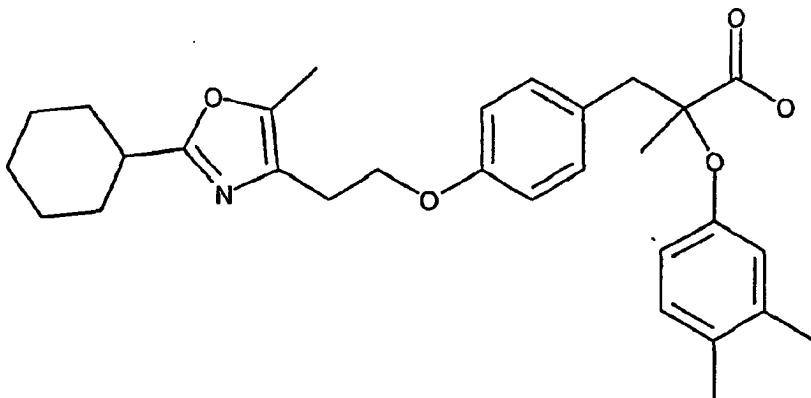
[0207] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Cyclohexylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäuree-
thylester durch das Verfahren von Beispiel 32 erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,80 (q, 4H, J = 8,60 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,38 (s, 6H), 3,22 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 6,26

Hz), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, $J = 10,56$), 1,81-1,78 (m, 6H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), MS (ES+) m/z Masse berechnet für $C_{34}H_{44}NO_5$ 546,32, gefunden 546,3.

Beispiel 35

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(3,4-dimethyl-phenoxy)-2-methylpropionsäure

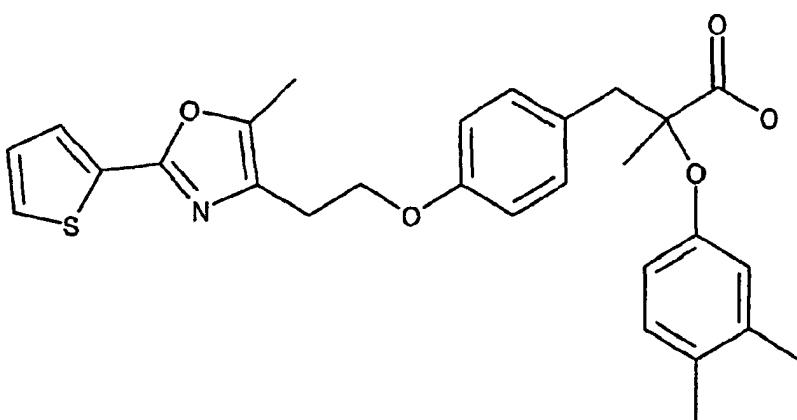


[0208] Das repräsentative Parallelsyntheseverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,21 und 3,11 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,91 (tt, 1H, $J = 11,4, 3,2$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,42-1,22 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), IR (KBr) 3500, 2935, 1735, 1612, 1513, 1249, 1178 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $C_{30}H_{38}NO_5$ 492,2750, gefunden 492,2751.

Beispiel 36

2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propi-
onsäure

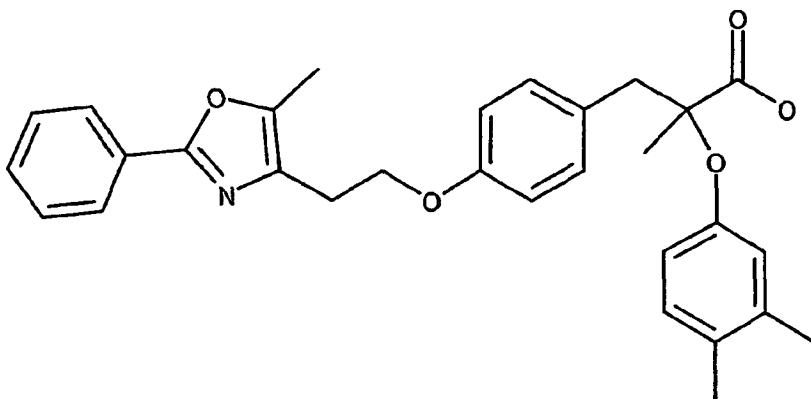


[0209] Das Verfahren von Beispiel 35 wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,06 (bs, 1H), 6,99 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,81 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,63 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 und 3,11 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), IR (KBr) 3500, 3000, 1729, 1512, 1250, 1178 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $C_{28}H_{30}NO_5S$ 492,1845, gefunden 492,1845.

Beispiel 37

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

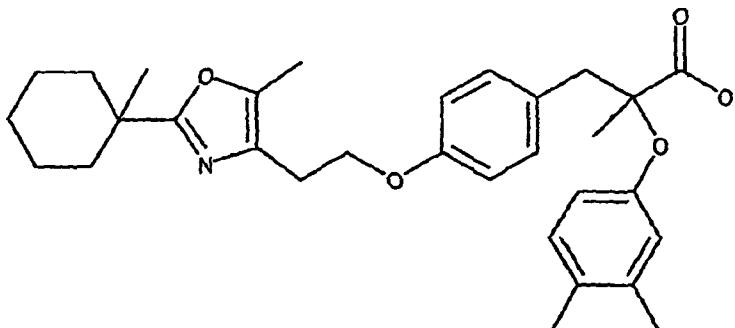


[0210] Das repräsentative Parallelsyntheseverfahren (B) wird zur Bildung der Titelverbindung aus 2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,28 (bs, 1H), 4,22 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,22 und 3,11 (d von Abq, 2H, J = 13,6 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), IR (KBr) 3100, 2950, 1772, 1611, 1512, 1177 cm⁻¹, HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₃₀H₃₂NO₅ 486,2280, gefunden 486,2295.

Beispiel 38

2-(3,4-Dimethyl-phenoxy)-2-methyl-3-(4-[2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy]-phenyl)-propionsäure

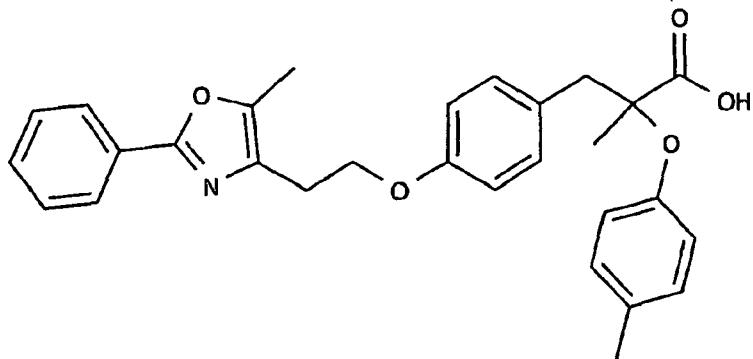


[0211] Das repräsentative Parallelsyntheseverfahren (B) wird zur Bildung der Titelverbindung aus 2-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δelta 7,10 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,99 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 2,35 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 8,21 Hz, J = 3,13 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,04 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,53-1,28 (m, 8H), 1,36 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₃₁H₄₀NO₅: Gefunden m/e 506,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 39

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

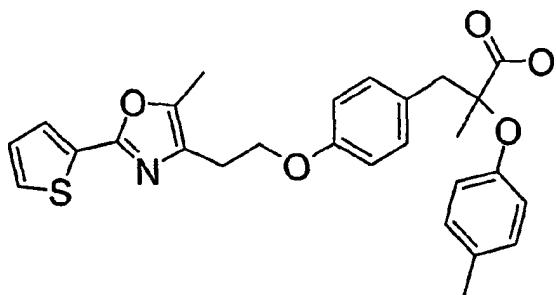


[0212] Das repräsentative Verfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphe-nyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxa-zol-4-yl)ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (bs, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,81 und 6,81 (d von Abq, 4H, $J = 8,0$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 und 3,11 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), IR (KBr) 3420, 1718, 1712, 1508, 1228 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ 472,2124, gefunden 474,2139.

Beispiel 40

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

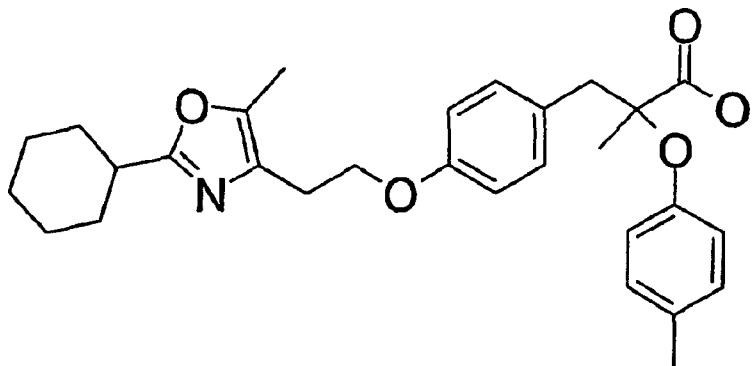


[0213] Das repräsentative Verfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphe-nyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxa-zol-4-yl)ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (bs, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J = 3,8, 1,2$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 5,0, 1,2$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J = 5,0, 3,8$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,83-6,80 (m, 4H), 4,17 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,29 und 3,14 (d von Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), IR (KBr) 3420, 1715, 1509, 1225 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 478,1688, gefunden 478,1714.

Beispiel 41

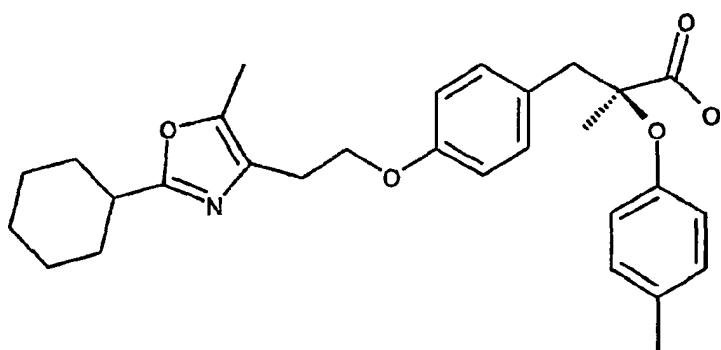
3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxy-propionsäure



[0214] Das repräsentative Verfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethylester verwendet.

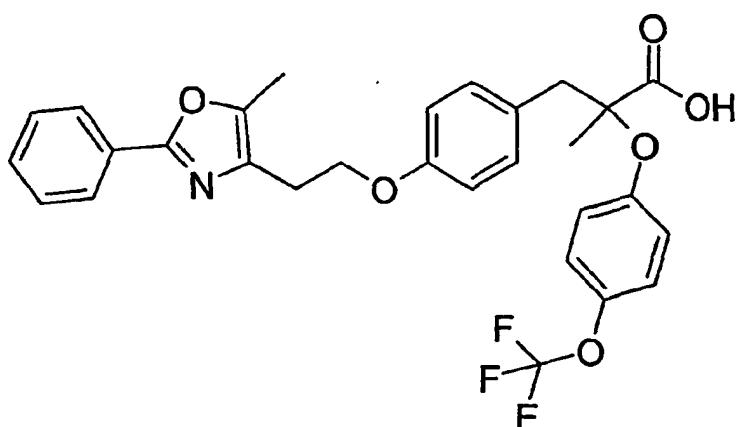
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,90 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,79 und 6,79 (d von Abq, 4H, $J = 8,0$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,23 und 3,11 (d von Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,02-2,93 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,45-1,19 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), IR (KBr) 3450, 1734, 1509, 1228 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ 478,2593, gefunden 478,2613.

[0215] Die folgenden Verbindungen werden aus (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäureethylester (96% ee, Chiracel CD Trennung, 8×29 cm, 7% IPA/Heptan, 275 nm) durch das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren hergestellt: (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-p-tolyloxy-propionsäure und (S)-3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäure.



Beispiel 42

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

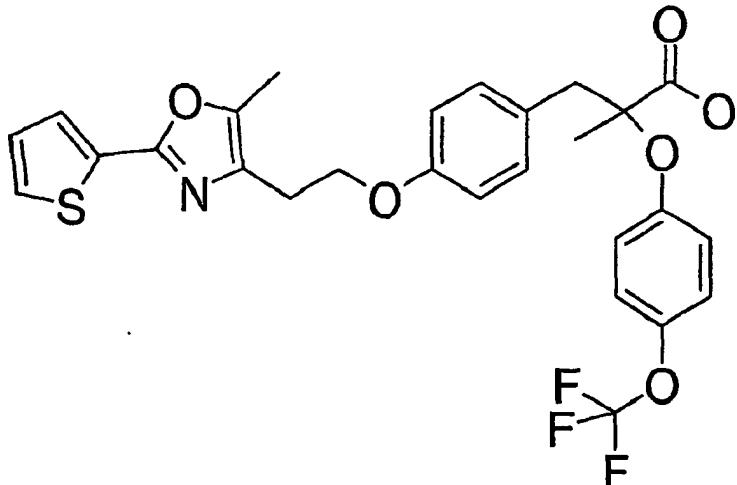


[0216] Das repräsentative Verfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethoxy-phenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,94 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,19 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,24 und 3,14 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,00 (bs, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{F}_3$ 542,1790, gefunden 542,1802.

Beispiel 43

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

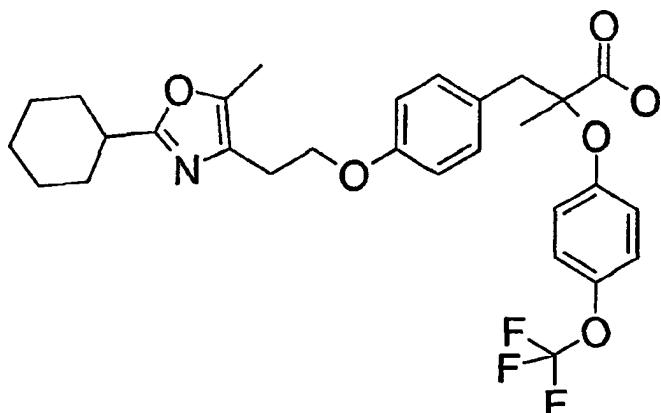


[0217] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethoxy-phenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 42 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,67 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,25 und 3,14 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), IR (KBr) 3600, 3000, 1727, 1611, 1504, 1265 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{F}_3\text{S}$ 548,1354, gefunden 548,1362.

Beispiel 44

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

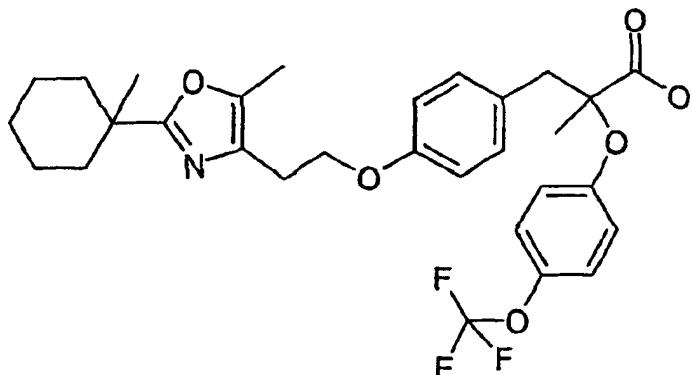


[0218] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethoxy-phenoxy)propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 42 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,43 (bs, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,25 und 3,13 (d von Abq, 2H, J = 14,0 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,40-1,23 (m, 3H), IR (KBr) 3600, 2980, 1725, 1601, 1500, 1268 cm⁻¹, HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₃NO₆F₃ 548,2260, gefunden 548,2274.

Beispiel 45

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

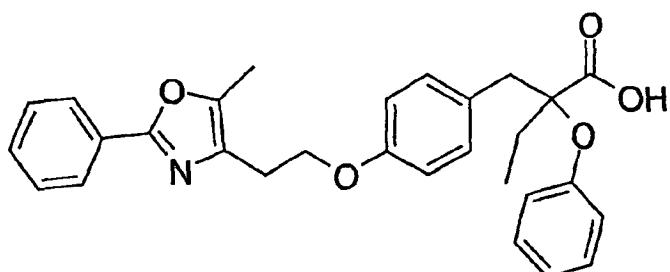


[0219] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethoxy-phenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 42 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,23 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,62-1,32 (m, 8H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₃₀H₃₅NO₆F₃: Gefunden m/e 562,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 46

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-phenoxy-buttersäure

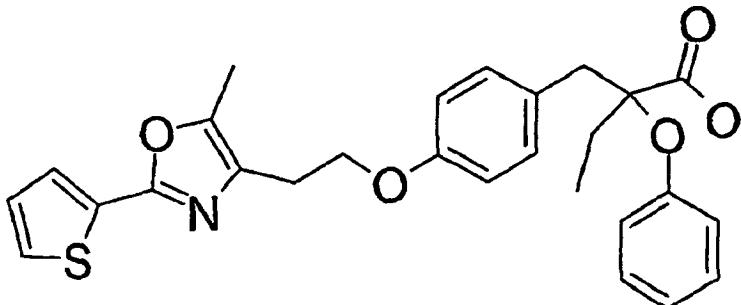


[0220] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxybuttersäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,94 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,02-6,97 (m, 4H), 6,79-6,74 (m, 2H), 4,18 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,29 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,37 (s, 3H), 2,14 (qd, 1H, J = 14,8, 7,6 Hz), 2,07 (qd, 1H, J = 14,8, 7,6 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Beispiel 47

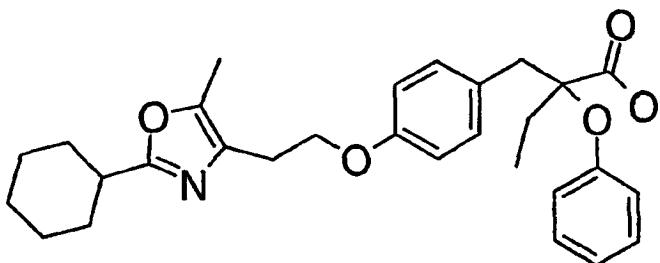
2-{4-[2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-phenoxy-buttersäure



[0221] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxybuttersäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 46 hergestellt.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, 1H, $J = 3,6, 0,8$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 5,2, 1,2$ Hz), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 4H), 6,78-6,73 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,29 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,14 (qd, 1H, $J = 14,8, 7,6$ Hz), 2,07 (qd, 1H, $J = 14,8, 7,6$ Hz), 0,91 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Beispiel 48

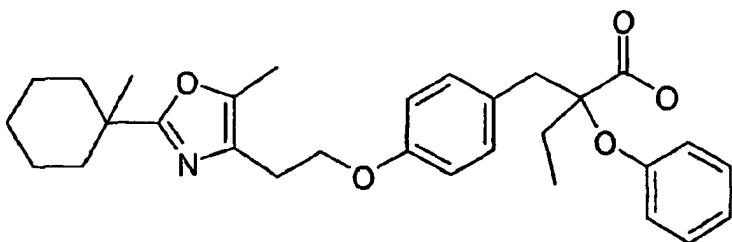
2-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-phenoxy-buttersäure



[0222] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxybuttersäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 46 hergestellt.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (bs, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 5H), 6,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,08 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,28 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,81 (tt, 1H, $J = 11,6, 3,6$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,39-1,18 (m, 3H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).

Beispiel 49

2-(4-{2-[5-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzyl)-2-phenoxy-buttersäure

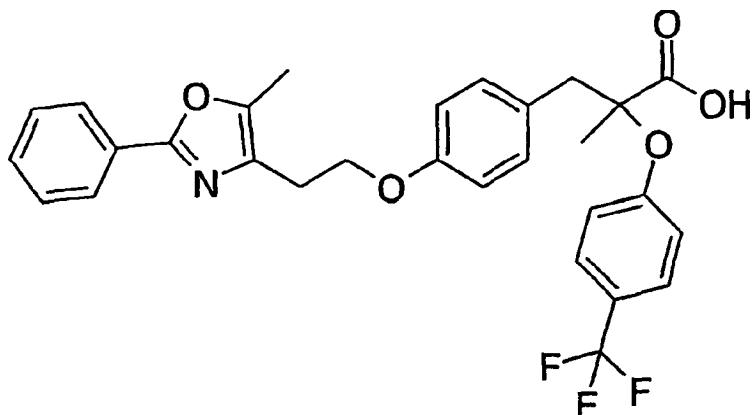


[0223] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxybuttersäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 46 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (dd, 2H, $J = 8,60$ Hz, $J = 7,43$ Hz), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,10 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,38 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 8H), 1,30 (s, 3H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,43$ Hz), MS (ES+) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_5$: Gefundenes m/e 492,3 ($M + 1$, 100%).

Beispiel 50

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

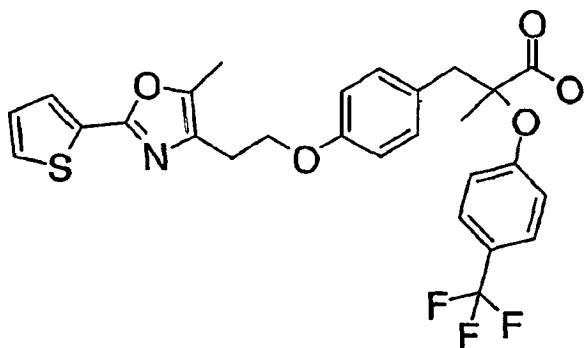


[0224] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (bs, 1H), 7,96 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,28 und 3,15 (d von Abq, 2H, $J = 14,0$ Hz), 3,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), IR (KBr) 3420, 1734, 1613, 1513, 1328 cm^{-1} . HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}_3$ 526,1841, gefunden 526,1851.

Beispiel 51

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

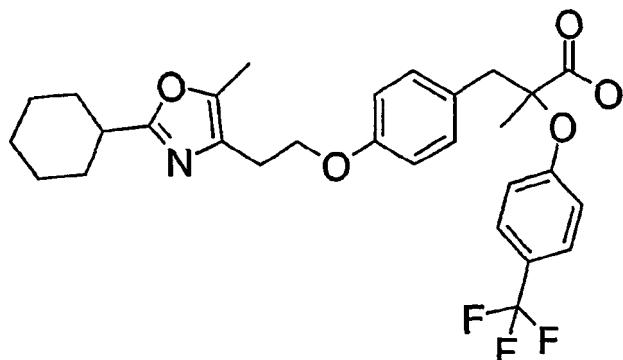


[0225] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfosäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 50 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (bs, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J = 5,0, 3,2$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,28 und 3,16 (d von Abq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), IR (KBr) 3420, 3000, 1714, 1614, 1513, 1327 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ 532,1406, gefunden 532,1412.

Beispiel 52

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

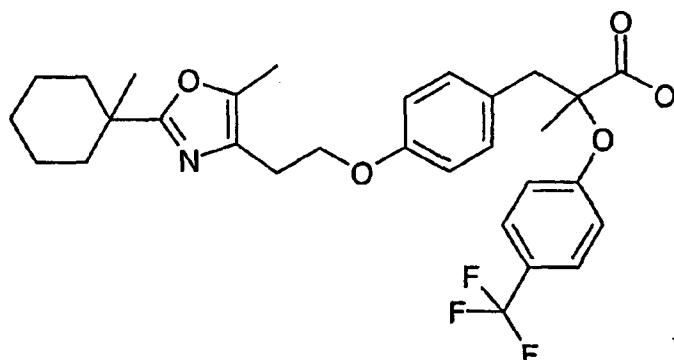


[0226] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 50 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,24 und 3,15 (d von ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,85 (tt, 1H, $J = 11,6, 3,4$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,38-1,17 (m, 4H), IR (KBr) 3400, 2937, 1735, 1614, 1513, 1328 cm^{-1} , HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ 532,2311, gefunden 532,2332.

Beispiel 53

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

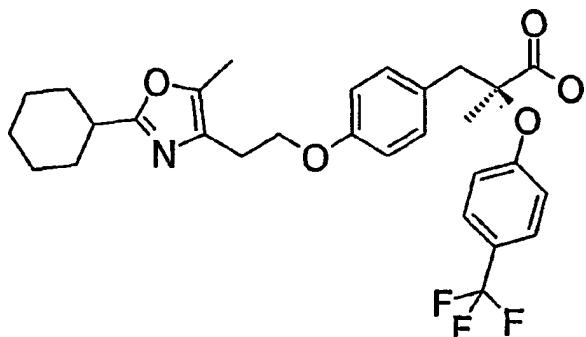


[0227] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure-ethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 50 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,94 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,33 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$: Gefunden m/e 546,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 54

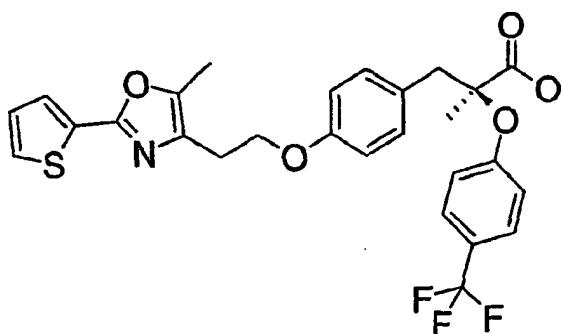
(S)-3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure



[0228] Die Titelverbindung wird aus (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester (95% ee, Chiralpak AD Trennung, 8 × 27 cm, 10% IPA/Heptan, 275 nm) und Toluol-4-sulfosäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)ethylester durch das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren hergestellt.

Beispiel 55

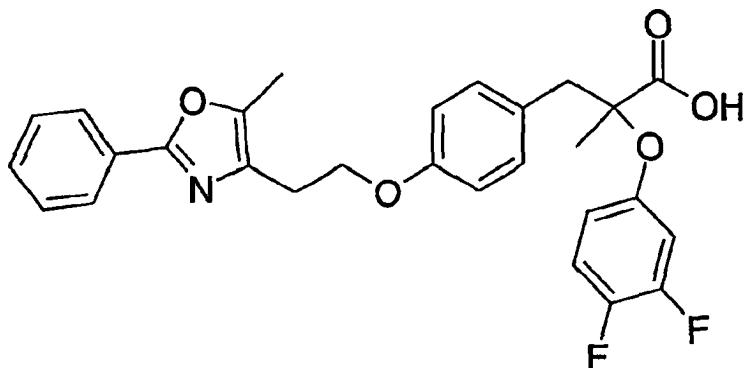
(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäure



[0229] Die Titelverbindung wird aus (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester (95% ee, Chiralpak AD Trennung, 8 × 27 cm, 10% IPA/Heptan, 275 nm) und Toluol-4-sulfosäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester durch das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren hergestellt.

Beispiel 56

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



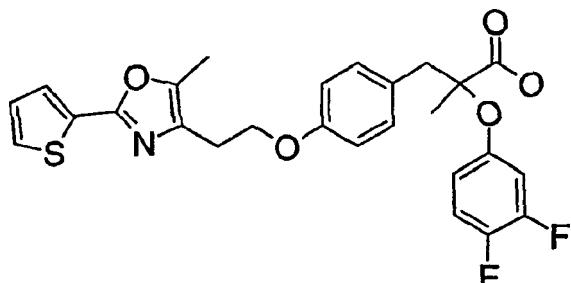
[0230] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung von 2-(3,4-Difluor-phenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-me-

thyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure aus 2-(3,4-Difluor-phenoxy)-3-(4-hydroxyphe-nyl)-2-methyl-propionsäureethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (bs, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,99 (q, 1H, J = 9,5 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,75 (ddd, 1H, J = 11,6, 6,4, 2,8 Hz), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,22 und 3,10 (d von ABq, 2H, J = 13,8 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Beispiel 57

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

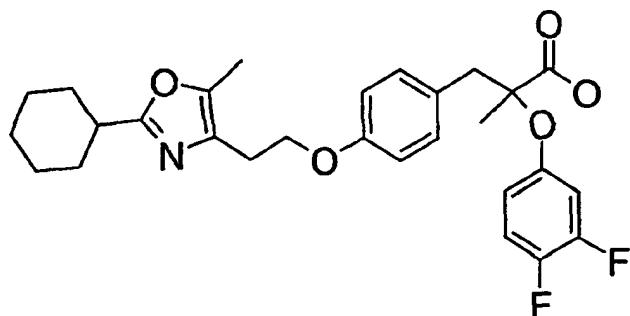


[0231] Die Titelverbindung wird aus 2-(3,4-Difluor-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 56 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 5,2, 3,6 Hz), 7,00 (q, 1H, J = 9,5 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,78 (ddd, 1H, J = 11,6, 6,4, 2,8 Hz), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,18 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,22 und 3,12 (d von ABq, 2H, J = 13,6 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Beispiel 58

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

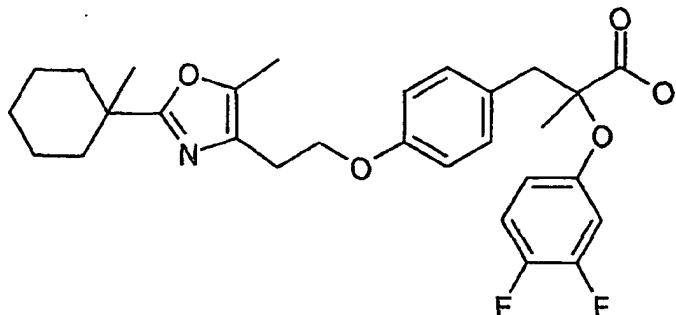


[0232] Die Titelverbindung wird aus 2-(3,4-Difluor-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 56 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (bs, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 9,5 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,77-6,72 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,21 und 3,08 (d von ABq, 2H, J = 14,0 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,91 (tt, 1H, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,41-1,19 (m, 3H), 1,37 (s, 3H).

Beispiel 59

2-(3,4-Difluor-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure

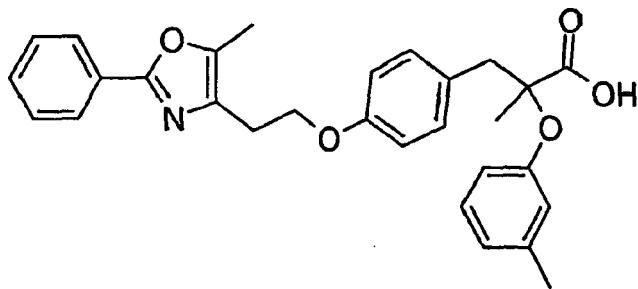


[0233] Die Titelverbindung wird aus 2-(3,4-Difluor-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 56 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,00 (q, 1H, J = 8,99 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,09 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,61-1,35 (m, 8H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₂₉H₃₄NO₅F₂: Gefunden m/e 514,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 60

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

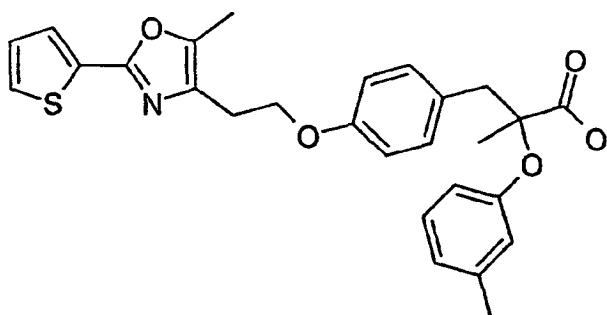


[0234] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Standardverfahrens (B) hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,74-6,67 (m, 2H), 4,23 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₀NO₅ 472,2124, gefunden 472,2098.

Beispiel 61

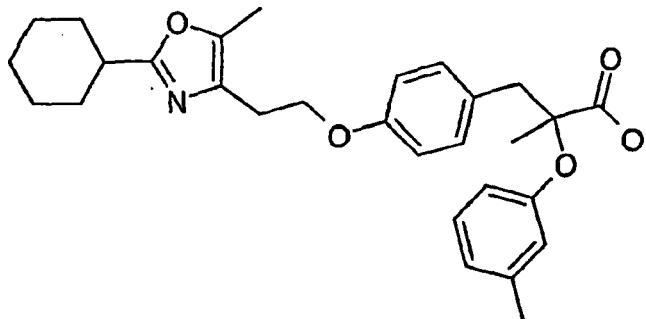
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-m-tolyloxy-propionsäure



[0235] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 60 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, 1H, $J = 3,52$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 4,69$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 8,21$ Hz), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,81 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,72-6,69 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ 478,1688, gefunden 478,1692.

Beispiel 62



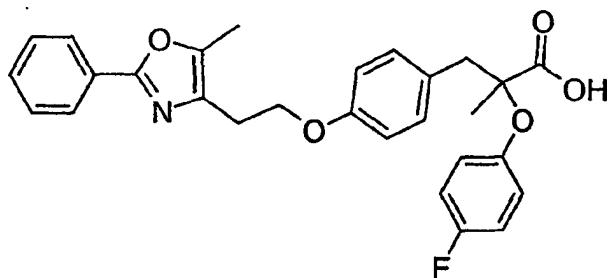
3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionsäure

[0236] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-m-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 60 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 7,43$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,69-6,68 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, $J = 5,86$ Hz), 3,20 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,38-1,26 (m, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ 478,2593, gefunden 478,2592.

Beispiel 63

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

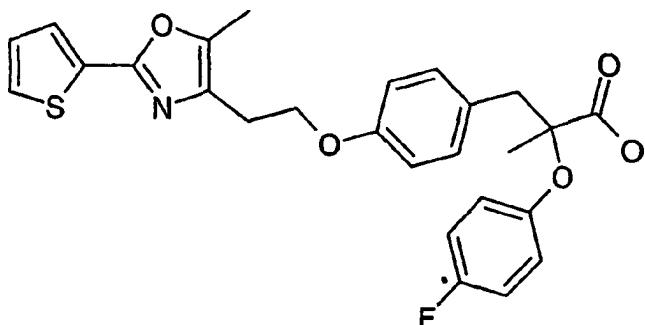


[0237] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(4-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,93-6,82 (m, 6H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,21 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}$ 476,1873, gefunden 476,1871.

Beispiel 64

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

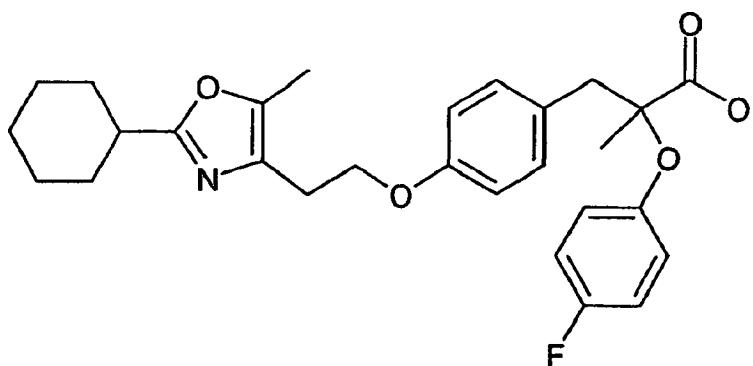


[0238] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäure-ethyl-ester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 63 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (dd, 1H, J = 3,52 Hz, J = 1,17 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, J = 1,17 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, J = 3,91 Hz), 6,93-6,85 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,21 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,13 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₈H₂₅NO₅FS 482,1437, gefunden 482,1451.

Beispiel 65

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

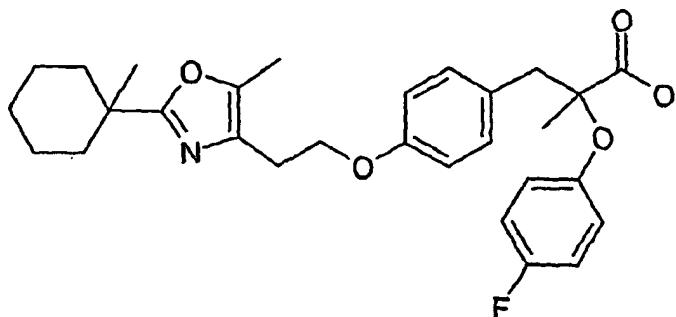


[0239] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäure-ethyl-ester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 63 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,20 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,26 Hz) 2,85 (tt, 1H, J = 11,73 Hz, J = 3,52 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₈H₃₃NO₅F 482,2343, gefunden 482,2347.

Beispiel 66

2-(4-Fluor-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure

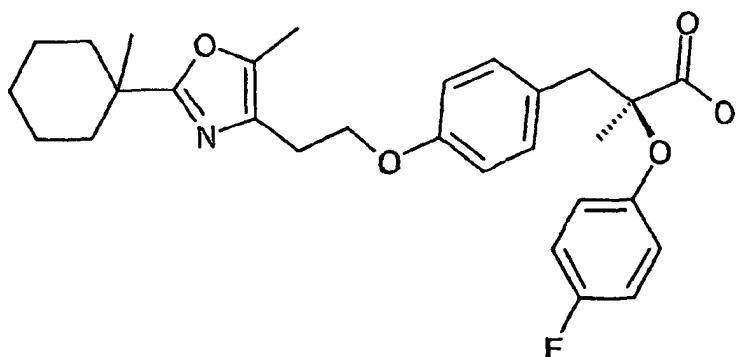


[0240] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäure-ethyl-ester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 63 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,93-6,84 (m, 4H), 6,69 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,06 Hz), 3,22 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 3,09 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,06 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₂₉H₃₅NO₅F: Gefunden m/e 496,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 67

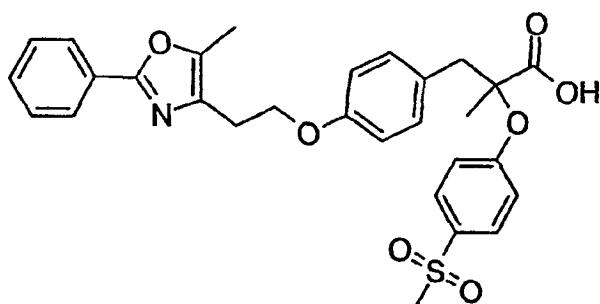
(S)-2-(4-Fluor-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure



[0241] Die Titelverbindung wird aus (S)-2-(4-Fluorphenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäure-ethyl-ester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethylester (95% ee, Chiralpak AD Trennung, 8 × 28 cm, 10% IPA/Heptan, 275 nm) gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 68

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

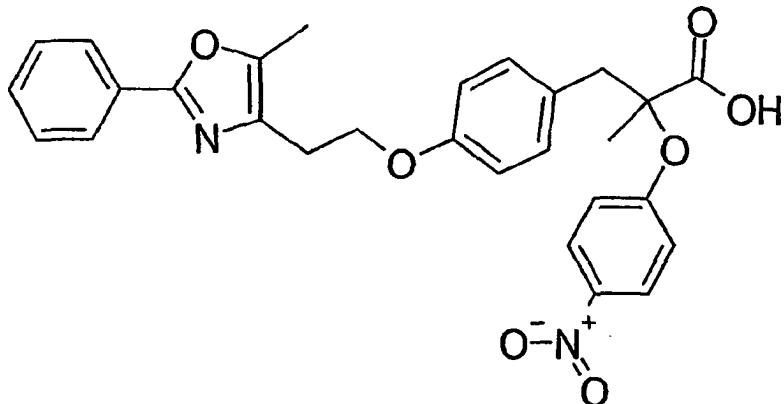


[0242] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-methansulfonyl-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,21$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,29 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,17 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,10 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz) 3,01 (5, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{S}$ 536,1743, gefunden 536,1771.

Beispiel 69

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

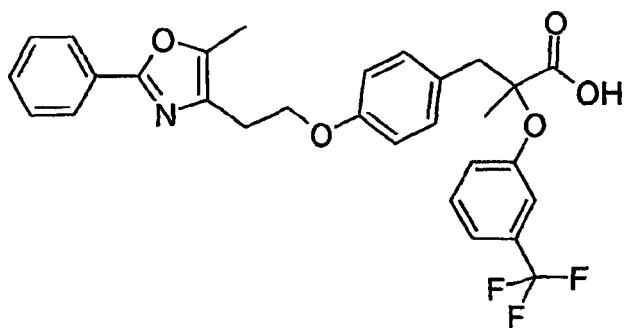


[0243] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,90 (d, 2H, $J = 9,00$ Hz), 6,80 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,29 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,08 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 2,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ 503,1818, gefunden 503,1850.

Beispiel 70

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

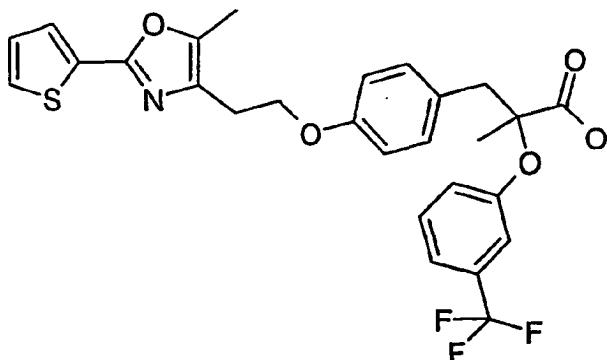


[0244] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,33 (t, 1H, $J = 8,21$ Hz), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,81 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,07 (t, 2H, $J = 5,87$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{F}_3$ 526,1841, gefunden 526,1845.

Beispiel 71

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

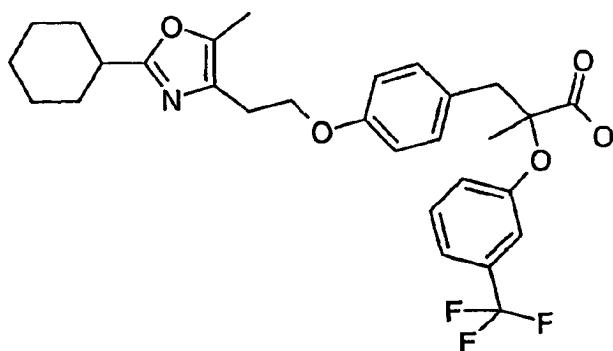


[0245] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 70 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 1H, $J = 3,51$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 5,08$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,39 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_3\text{S}$ 532,1405, gefunden 532,1423.

Beispiel 72

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

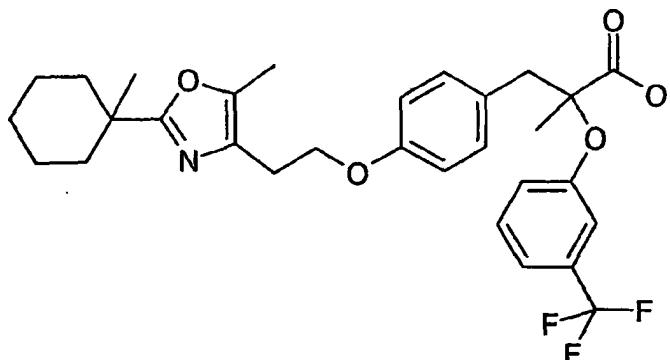


[0246] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenoxy)-propionsäureethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 70 hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 5,67$ Hz), 3,26 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,37-1,18 (m, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{F}_3$ 532,2311, gefunden 532,2305.

Beispiel 73

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

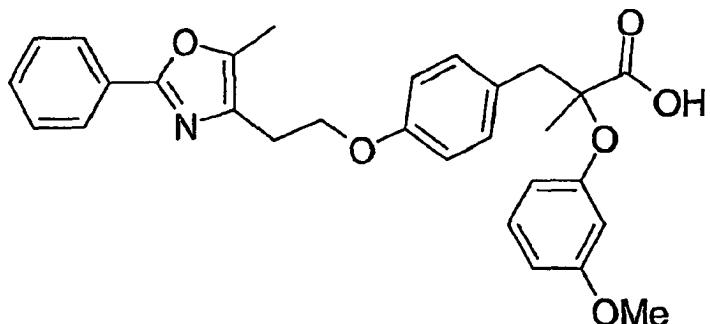


[0247] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,13-7,13 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,79 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 3,24 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,62-1,32 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{F}_3$: Gefunden m/e 546,2 (M + 1, 100%).

Beispiel 74

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

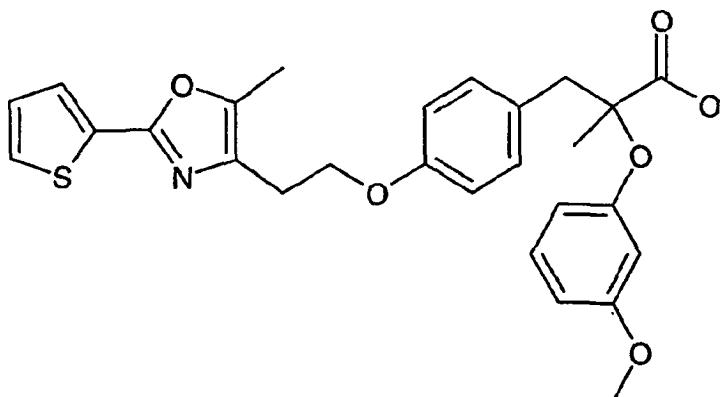


[0248] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,83 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,74 (s, 3H), 3,25 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, gefunden 488,2083.

Beispiel 75

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

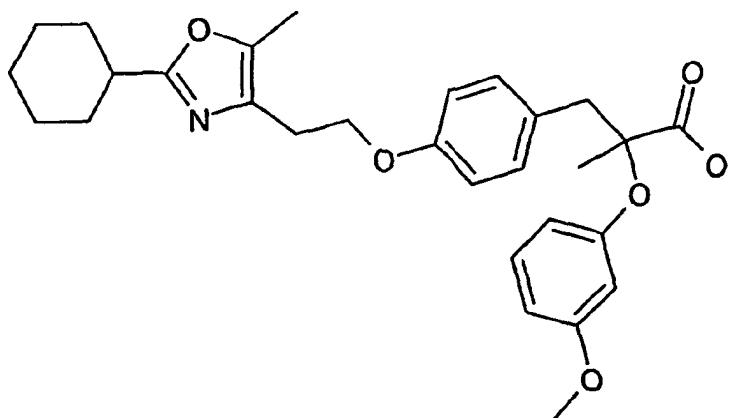


[0249] Die Titelverbindung wird aus q3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 74 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 1H, J = 3,52 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 5,08 Hz), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,82 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,62-6,59 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 2H), 4,19 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₇H₂₈NO₆S 494,1637, gefunden 494,1642.

Beispiel 76

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

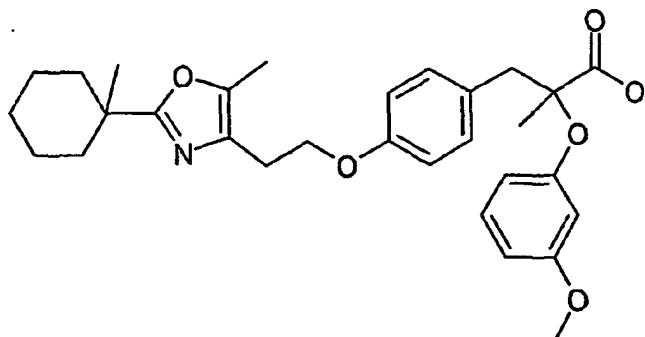


[0250] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 74 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,12 (m, 3H), 6,77 (d, 2H, J = 8,99 Hz), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 2,35 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,06 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,25 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,13 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,00-2,94 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,37-1,26 (m, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₆NO₆ 494,2543, gefunden 494,2543.

Beispiel 77

2-(3-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure

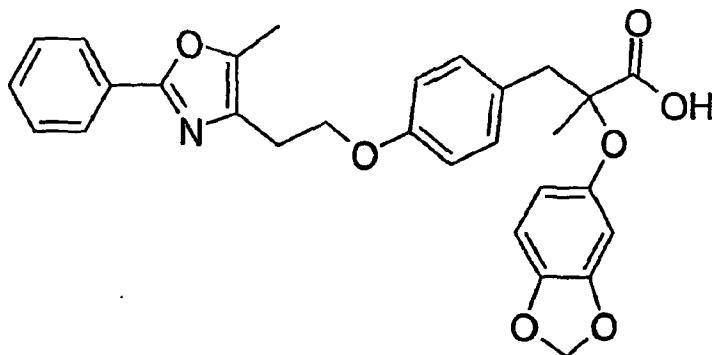


[0251] Die Titelverbindung wird aus 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 74 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,13 (m, 3H), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,46 (t, 1H, J = 2,35 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,43-1,36 (m, 3H), 1,30 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₃₀H₃₈NO₆: Gefunden m/e 508,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 78

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure

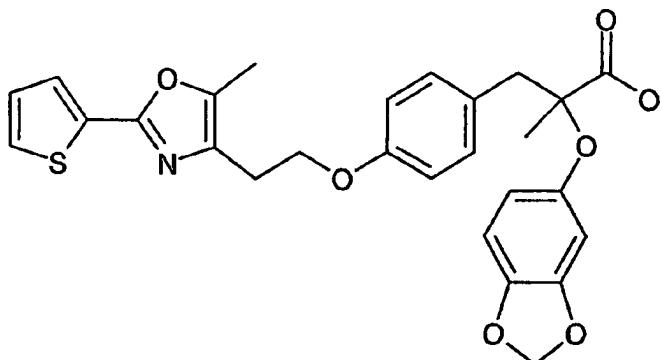


[0252] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,13 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 2,44 Hz), 6,32 (dd, 1H, J = 8,79 Hz, J = 2,44 Hz), 5,88 (d, 2H, J = 0,98 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,35 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 14,16 Hz), 3,04-3,00 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₂₈NO₇ 502,1866, gefunden 502,1881.

Beispiel 79

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionsäure

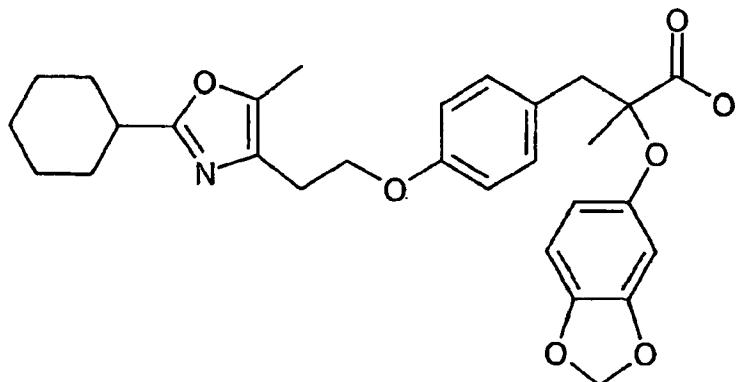


[0253] Die Titelverbindung wird aus 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 78 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, 1H, J = 3,90 Hz, J = 1,47 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 5,37 Hz, J = 1,47 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,31 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 5,37 Hz, J = 3,90 Hz), 6,78 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 8,30 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 2,44 Hz), 6,33 (dd, 1H, J = 8,31 Hz, J = 2,44 Hz), 5,88 (d, 2H, J = 0,98 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,35 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 13,92 Hz), 3,04 (d, 1H, J = 13,92 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 6,35 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₇H₂₆NO₇S 508,1430, gefunden 508,1425.

Beispiel 80

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäure

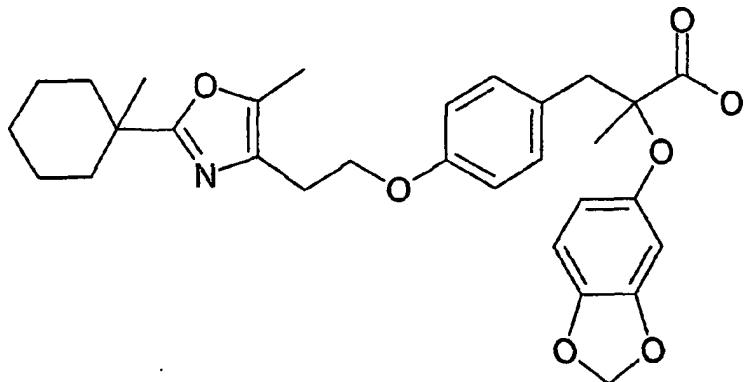


[0254] Die Titelverbindung wird aus 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 78 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (d, 2H, J = 8,30 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 6,61 (d, 2H, J = 8,30 Hz), 6,42 (d, 2H, J = 2,44 Hz), 6,33 (dd, 1H, J = 8,30, J = 2,44 Hz), 5,88 (d, 2H, J = 0,98 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 5,86 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 13,68 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 5,86 Hz), 2,86 (tt, 1H, J = 11,72 Hz, J = 3,42 Hz), 2,27 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,29-1,19 (m, 2H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₄NO₇ 508,2335, gefunden 508,2351.

Beispiel 81

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2-methyl-3-(4-{2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-propionsäure

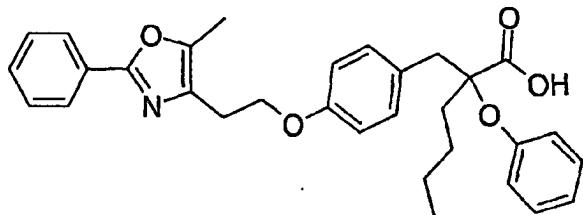


[0255] Die Titelverbindung wird aus 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]-ethylester mittels des Verfahrens von Beispiel 78 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,79 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,21 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 2,35 Hz), 6,37 (dd, 1H, J = 8,21 Hz, J = 2,35 Hz), 5,92 (d, 2H, J = 0,78 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,07 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,25 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 8H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), MS (ES+) berechnet für C₃₀H₃₅NO₇: Gefunden m/e 522,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 82

2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl}-2-phenoxy-hexansäure

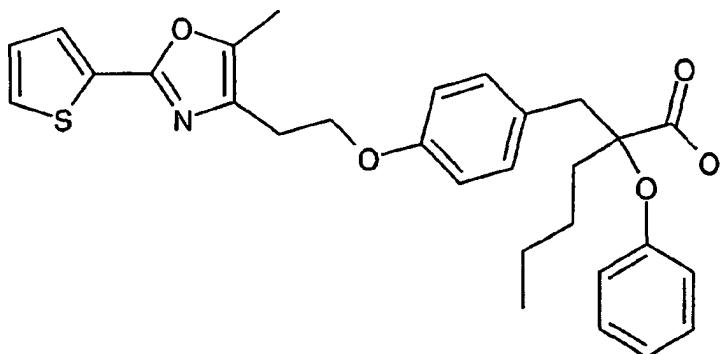


[0256] Das Standardverfahren (B) wird zur Herstellung der Titelverbindung aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexansäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-phenyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,94 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 7,43 Hz), 6,98 (t, 4H, J = 8,99 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,29 (s, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,42-1,16 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, J = 7,04 Hz), MS (ES+) berechnet für C₃₁H₃₄NO₅: Gefunden m/e 500,2 (M + 1, 100%).

Beispiel 83

2-(4-[2-(5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzyl)-2-phenoxy-hexanosäure

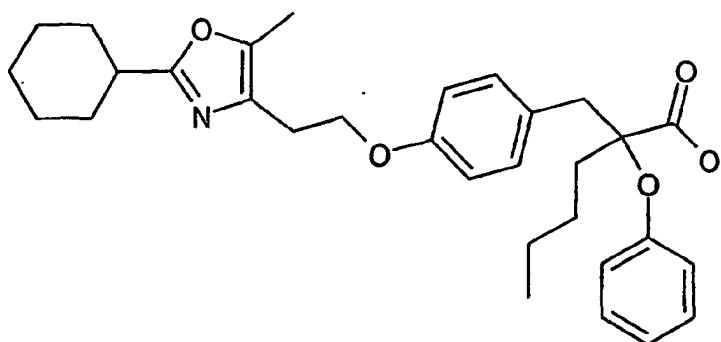


[0257] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexansäureethylester und dem folgenden Verfahren von Beispiel 84 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (dd, 1H, J = 3,91 Hz, J = 1,17 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, J = 1,17 Hz), 7,21 (dd, 2H, J = 8,60 Hz, J = 7,43), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 4H), 6,66 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,21 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,26 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,32-1,09 (m, 4H), 0,71 (t, 3H, J = 7,04 Hz), MS (ES+) berechnet für C₂₉H₃₂NO₅S: Gefunden m/e 506,2 (M + 1, 100%).

Beispiel 84

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

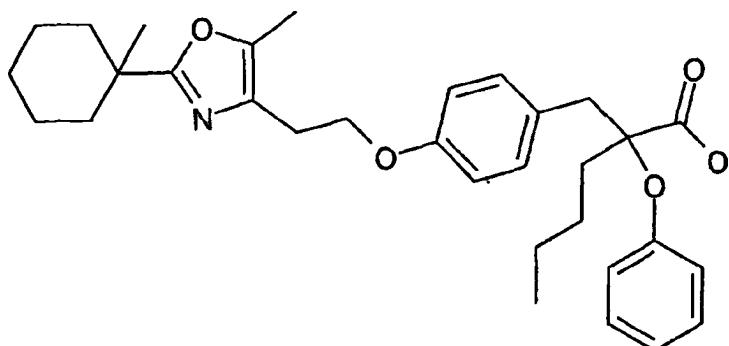


[0258] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexansäureethylester und dem folgenden Verfahren von Beispiel 82 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (dd, 2H, J = 8,60 Hz, J = 7,43 Hz), 7,06-6,94 (m, 5H), 6,70 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,86 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 3,27 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 2,95-2,86 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 7H), 0,71 (t, 3H, J = 7,04 Hz), MS (ES+) berechnet für C₃₁H₄₀NO₅: Gefunden m/e 506,3 (M + 1, 100%).

Beispiel 85

2-(4-[2-[5-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy]-benzyl)-2-phenoxy-hexansäure

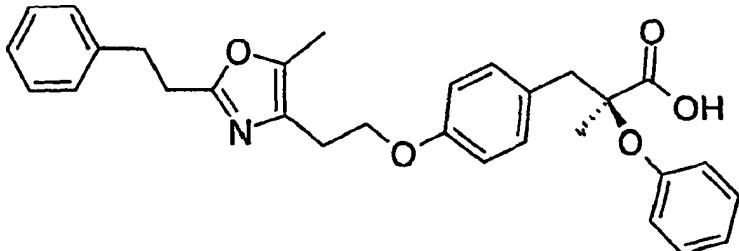


[0259] Die Titelverbindung wird aus 2-(4-Hydroxybenzyl)-2-phenoxy-hexansäureethylester und dem folgenden Verfahren von Beispiel 82 hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 2H, J = 8,01 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,43 Hz), 7,00-6,95 (m, 4H), 6,71 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 5,86 Hz), 3,28 (s, 2H), 2,96 (t, 2H, J = 5,86 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,13-1,95 (m, 4H), 1,62-1,15 (m, 12H), 1,31 (s, 3H), 0,79 (t, 3H, J = 7,04 Hz), MS (ES+) berechnet für C₃₂H₄₂NO₅: Gefunden m/e 520,3 (M + 1, 100%).

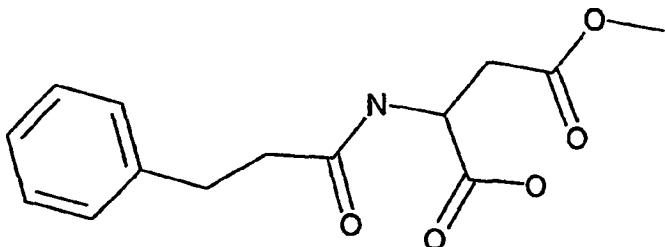
Beispiel 86

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



Schritt A

2-(3-Phenyl-propionylamino)bernsteinsäure-4-methylester

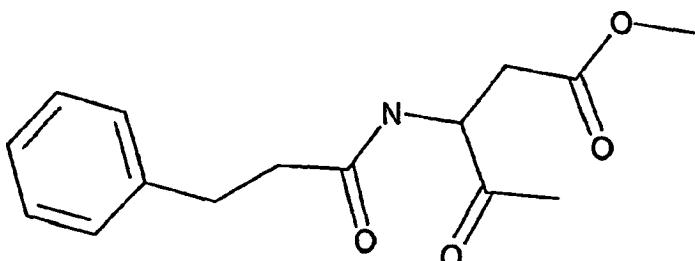


[0260] Methyl-L-aspartat (15,0 g, 0,082 mol), DI Wasser (245 ml), Aceton (20 ml), und Na₂CO₃ (30,8 g, 0,286 mol) werden vereinigt und die Lösung wird auf 5°C gekühlt. 3-Phenyl-propionylchlorid (13,3 ml, 0,089 mol) wird tropfenweise mittels eines Zugabetrichters über 10 min zugegeben. Die Reaktion kann sich auf Umgebungs-temperatur erwärmen und wird für 2 h gerührt. Während dieser Zeit wird die Reaktion sehr dick. Konz. HCl (50 ml) wird zu der Aufschämmung gegeben, bis der pH ≤ 4 beträgt. Das Reaktionsgemisch wird mit CH₂Cl₂ (3 ×) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Das klare, farblose Öl wird ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (br s, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (A von ABX, JAB = 7,6 Hz, JAX = 4,8 Hz, 1H), 2,88 (B von ABX, JBA = 17,6 Hz, JBX = 4,0 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), MS (EI+) 280 (M + H), 302 (M + H + Na).

Schritt B

4-Oxo-3-(3-phenyl-propionylamino)-pentansäuremethylester



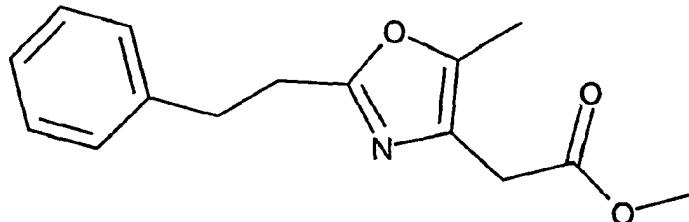
[0261] 2-(3-Phenyl-propionylamino)bernsteinsäure-4-methylester (10 g, 36 mmol), Pyridin (50 ml) und Essigsäureanhydrid (45 ml) werden in einem 500 ml Kolben vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird bei 90°C für 2 h erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Nach der Konzentration des Reaktionsgemisches unter

verringertem Druck wird DI Wasser (100 ml) zugegeben (möglicherweise exotherm). Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und CH_2Cl_2 aufgeteilt. Die organische Phase wird mit 1 N HCl gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Das Material wird ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,20 (m, 5H), 6,79 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,72 (X von ABX, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), MS (EI) 278,1 (M + H).

Schritt C

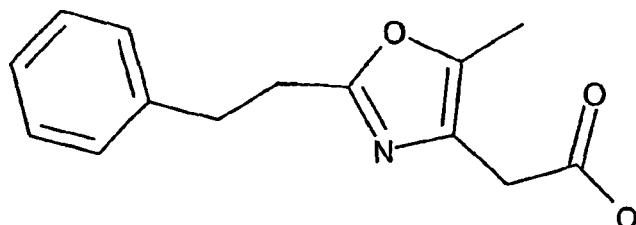
(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)essigsäuremethylester



[0262] In einem 100 ml Kolben werden 4-oxo-3-(3-Phenyl-propionylamino)-pentansäuremethylester (10 g, 36 mmol) und Essigsäureanhydrid (28 ml) vereinigt. Es folgt die Zugabe von konzentriertem H_2SO_4 (1 ml) und die Lösung wird auf 90°C für 30 min erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Die Reaktion wird langsam mit DI Wasser (30 ml, möglicherweise exotherm) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wird mit DI Wasser, 10 % NaHCO_3 (wässrig), Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung eines braunen Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (600 ml SiO_2 , 35 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des gewünschten Produkts (3,25 g) als blassgelbes Öl gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), MS (EI+) 260 (M + H).

Schritt D



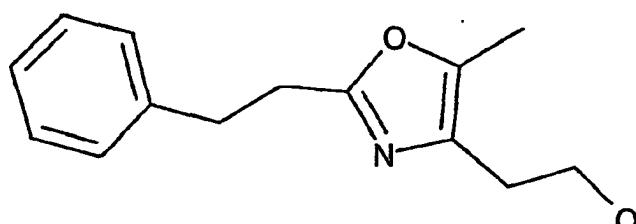
(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)essigsäure

[0263] (5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)essigsäuremethylester (8,75 g, 33,8 mmol) in MeOH (120 ml) wird mit 5N NaOH (40 ml) behandelt und dann wird die Lösung auf 40°C erwärmt. Nach 40 min wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert, in Wasser suspendiert und dann mit 5 N HCl auf einen pH = 1 angesäuert. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 ×) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und unter Bildung von 5,25 g (63 %) des Produkts als nicht ganz weißer Feststoff konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Schritt E

2-(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethanol



[0264] Der BH₃-THF Komplex (49 ml einer 1,0 M Lösung in THF) wird tropfenweise mittels eines Zugabe-trichters über 50 min zu einer Lösung aus (5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)essigsäure (5,05 g, 20,6 mmol) in THF (35 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Umgebungstemperatur für 3 h gerührt und dann mit MeOH (12 ml) gestoppt. Nach dem Erhitzen bei 50°C für 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt und dann zwischen CH₂Cl₂ und 1 N NaOH aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung eines Rückstands konzentriert, der durch Säulenchromatographie (500 ml SiO₂, 35 % EtOAc/Hexan) unter Bildung von 3,99 g (84 %) des gewünschten Produkts als klares, farbloses Öl gereinigt wird.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,84 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06-2,67 (m, 4H), 2,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), MS (EI+) 232,19 (M + H), 254,15 (M + H + Na).

Schritt F

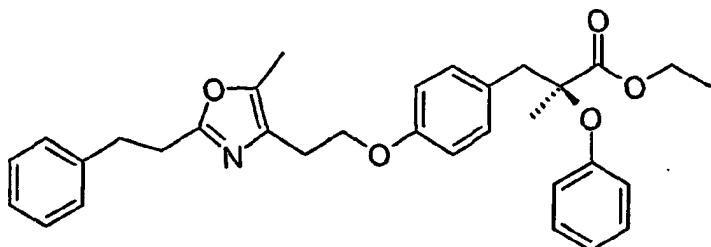
Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethylester

[0265] Eine Lösung aus 2-(5-Methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethanol (1,2 g, 5,19 mmol) in CH₂Cl₂ wird bei 0°C mit Pyridin (1,64 g, 20,7 mmol, 1,68 ml), DMAP (190 mg, 1,56 mmol) und Tosylanhydrid (2,2 g, 6,75 mmol) behandelt. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und nach 90 min wird die Lösung durch ein Kissen aus Silicagel (gewaschen mit CH₂Cl₂) filtriert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 7H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Schritt G

(S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxypropionsäureethylester

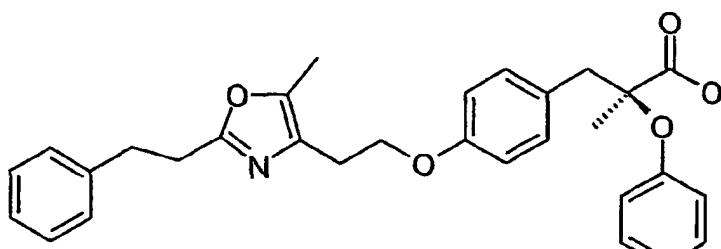


[0266] (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (298 mg, 1,0 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethylester (460 mg, 1,19 mmol) und Cs₂CO₃ (388 mg, 1,19 mmol) werden in wasserfreiem DMF (8 ml) vereinigt und für 16 h bei 55°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird dann gekühlt und mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum unter Bildung eines viskosen hellbraunen Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (200 g Silica, Hexan bis 25 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des nicht umgesetzten Phenols (80 mg) und der Titelverbindung als farbloses Öl (340 mg, 67 %) (91 % basierend auf gewonnenem Phenol) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,17 (m, 9H), 6,98 (tt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 4H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (A von Abq, J = 14,0 Hz, 1H), 3,13 (B von Abq, J = 14,0 Hz, 1H), 3,01-2,97 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), MS (EI+) 514,27 (M + H).

Schritt H

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

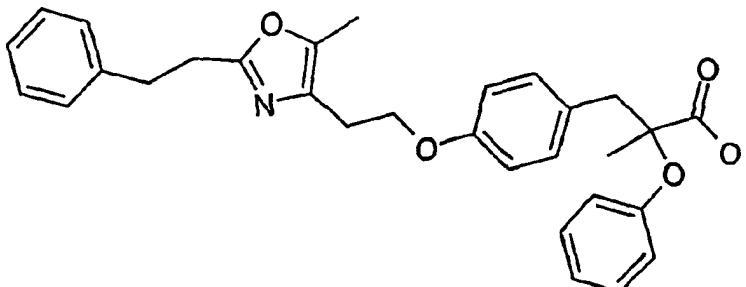


[0267] (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionsäureethyl-ester (340 mg, 0,66 mmol) in MeOH (10 ml) wird mit 2 N NaOH (10 ml) behandelt und auf 55°C erwärmt. Nach 18 h wird das Gemisch unter verringertem Druck konzentriert und dann mit 5 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Die Lösung wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und zu einem weißen Schaum (273 mg, 85 %) konzentriert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (br s, 1H), 7,27-7,15 (m, 9H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (A von ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,13 (B von ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), MS (EI+) 486,1 (M + H), (EI-) 484,1 (M - H).

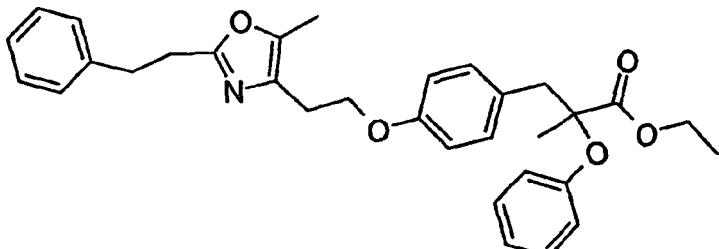
Beispiel 87

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



Schritt A

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



[0268] Razemischer 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester wird durch das Verfahren von Beispiel 88, Schritt G, unter Bildung der Titelverbindung gekuppelt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,19 (m, 7H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,2, 1H), 6,84-6,81 (m, 4H), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27 (A von Abq, J = 14,0 Hz, 1H), 3,11 (B von Abq, J = 14,0 Hz, 1H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Schritt B

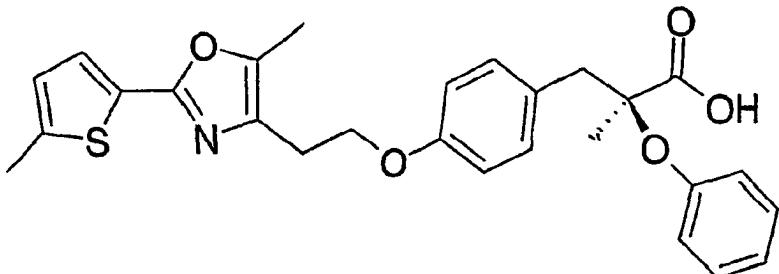
2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-phenoxy-propionsäure

[0269] Die Titelverbindung wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 88, Schritt H, hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,15 (br s, 1H), 7,27-7,08 (m, 9H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,19 (A von ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,03 (B von ABq, J = 13,9 Hz, 1H), 3,04-2,96 (m, 4H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

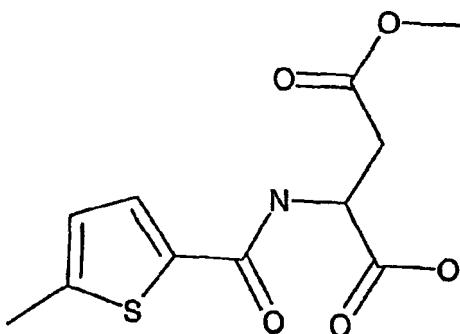
Beispiel 88

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



Schritt A

2-[(5-Methyl-thiophen-2-carbonyl)-amino]-bernsteinsäure-4-methylester

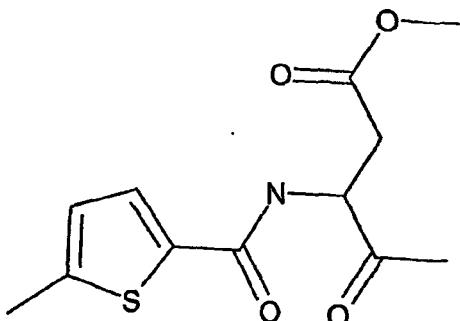


[0270] Ein Gemisch aus 5-Methyl-2-thiophencarbonsäure (6,44 g, 45,4 mmol), N-Methylmorpholin (4,82 g, 47,7 mmol) und 2-Chlor-4,6-dimethyl-1,3,5-triazin (8,2 g, 46,7 mmol) in THF (100 ml) wird bei Umgebungstemperatur für 90 min gerührt. β -Methyl-L-aspartat (8,6 g, 46,7 mmol), N-Methylmorpholin (9,64 g, 95,3 mmol), und destilliertes Wasser (10 ml) werden zugegeben und das Gemisch wird für 3 h gerührt. Die Reaktion wird zwischen CH_2Cl_2 und 1 N HCl aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Das klare, farblose Öl wird ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,09 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,06 (A von ABX, JAB = 17,6 Hz, JAX = 4,4 Hz, 1H), 3,05 (B von ABX, JBA = 17,6 Hz, JBX = 4,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Schritt B

3-[(5-Methyl-thiophen-2-carbonyl)-amino]-4-oxo-pentansäuremethylester



[0271] 2-[(5-Methyl-thiophen-2-carbonyl)-amino]bernsteinsäure-4-methylester (12 g, 45 mmol), Pyridin (60 ml) und Essigsäureanhydrid (50 ml) werden in einem 500 ml Kolben vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird bei 90°C für 2 h erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Nach der Konzentration des Reaktionsgemisches unter verringertem Druck wird DI Wasser zugegeben (100 ml) (möglicherweise exotherm). Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und CH_2Cl_2 aufgeteilt. Die organische Phase wird mit 1 N HCl gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Das Material wird ohne wei-

tere Reinigung verwendet. MS (EI) 270,1 (M + H).

Schritt C

[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]essigsäuremethylester

[0272] In einem 100 ml Kolben werden 3-[(5-Methyl-thiophen-2-carbonyl)-amino]-4-oxo-pentansäuremethylester (12 g, 45 mmol) und Essigsäureanhydrid (30 ml) vereinigt. Nach der Zugabe von konzentriertem H_2SO_4 (1 ml) wird die Lösung auf 90°C für 30 min erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Die Reaktion wird langsam mit DI Wasser (30 ml möglicherweise exotherm) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen CH_2Cl_2 und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wird mit DI Wasser und Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und dann über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung eines braunen Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (700 ml SiO_2 , 30 % EtOAc/Hexan) unter Bildung des gewünschten Produkts (3,44 g) als blaßgelbes Öl gereinigt. $R_f = 0,39$ (50% EtOAc/Hexan), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Schritt D

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

[0273] [5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]essigsäuremethylester (3,44 g, 13,7 mmol) in MeOH (45 ml) wird mit 5N NaOH (16 ml) behandelt und dann wird die Lösung auf 40°C erwärmt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert, in Wasser suspendiert und dann mit 5 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 ×) extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und unter Bildung von 2,47 g (76 %) des Produkts als nicht ganz weißer Feststoff konzentriert.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Schritt E

2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethanol

[0274] Der BH_3 -THF Komplex (15 ml einer 1,0 M Lösung in THF) wird tropfenweise mittels eines Zugabetrichters über 50 min zu einer Lösung aus [5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]essigsäure (1,5 g, 6,33 mmol) in THF (10 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Umgebungstemperatur für 3 h gerührt und dann mit MeOH (4 ml) gestoppt. Nach dem Erhitzen bei 50°C für 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt und dann zwischen CH_2Cl_2 und 1 N NaOH aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung eines farblosen Öls (1,4 g, 99 %) konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 3,89 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,68 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), MS (EI+) 224,04 (M + H), 246,06 (M + H + Na).

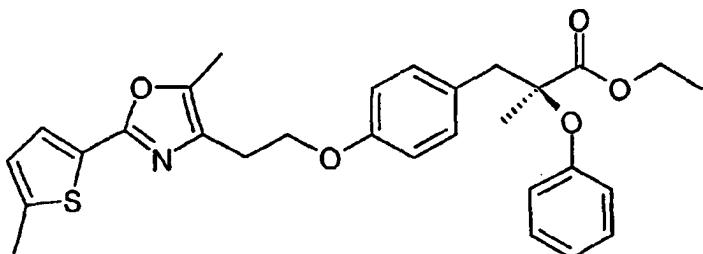
Schritt F

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

[0275] Eine Lösung aus 2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethanol (1,42 g, 6,37 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) bei 0°C wird mit Pyridin (2,0 g, 25,5 mmol, 2,0 ml), DMAP (233 mg, 1,91 mmol) und Tosylanhydrid (2,70 g, 8,28 mmol) behandelt. Die Reaktion wird bei Umgebungstemperatur erwärmt und nach 90 min wird die Lösung durch ein Kissen aus Silicagel (gewaschen mit CH_2Cl_2) filtriert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung verwendet. MS (EI+) 378,1 (M + H).

Schritt G

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

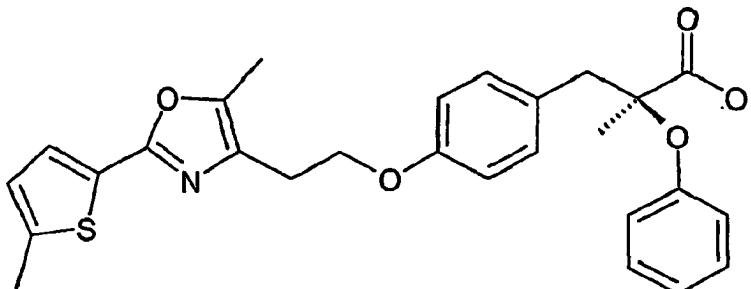


[0276] (S)-3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester (255 mg, 0,85 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethylester (383 mg, 1,02 mmol) und Cs₂CO₃ (335 mg, 1,02 mmol) werden in wasserfreiem DMF (6 ml) vereinigt und für 16 h bei 55°C unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Gemisch wird dann gekühlt und mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit Wasser und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu einem viskosen hellbraunen Öl konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (200 g Silica, Hexan bis 25 % EtOAc/Hexan) unter Bildung der Titelverbindung als farbloses Öl (201 mg, 47 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,97 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85-6,80 (m, 4H), 6,72 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,26 (A von Abq, J = 13,6 Hz, 1H), 3,11 (B von Abq, J = 13,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), MS (EI+) 505,9 (M + H), 637,8 (M + H + Cs).

Schritt H

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

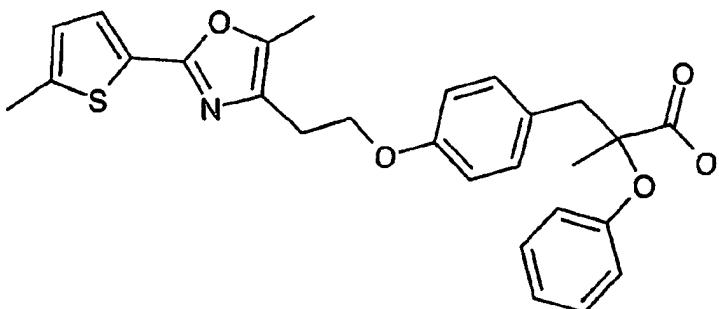


[0277] (S)-2-(4-{2-[5-Methyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzyl)-2-phenoxy-buttersäureethylester (201 mg, 0,40 mmol) in MeOH (8 ml) wird mit 2 N NaOH (8 ml) behandelt und auf 55°C erwärmt. Nach 18 h wird das Gemisch unter verringertem Druck konzentriert und dann mit 5 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Die Lösung wird mit EtOAc extrahiert und dann werden die organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und zu einem weißen Schaum (158 mg, 81 %) konzentriert, der in einem Vakuumofen bei 50°C für 24 h getrocknet wird.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (A von Abq, J = 13,6 Hz, 1H), 3,00 (B von Abq, J = 13,6 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Beispiel 89

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

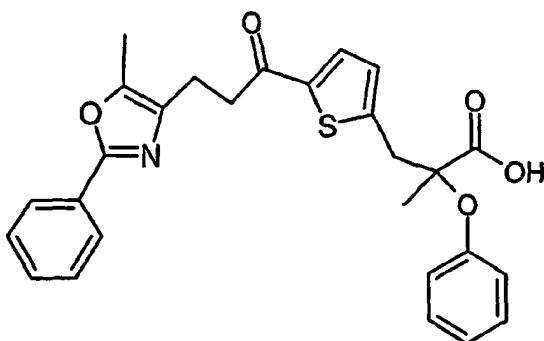


[0278] Die Titelverbindung wird auf die Art von Beispiel 86 aus razemischem 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxypropionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2,5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazol-4-yl]-ethylester hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 4H), 6,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 5H), 4,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,12 (A von Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,81 (B von Abq, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

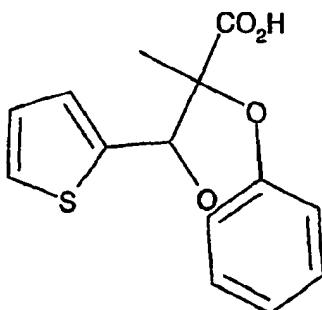
Beispiel 90

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



Schritt A

3-Hydroxy-2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäure



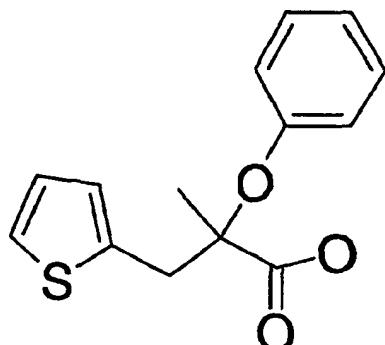
[0279] Zu einer 2,0 M Lösung aus LDA in THF/Heptan/Ethylbenzol (200 ml, 408 mmol) die durch ein Eis/Acetonbad gekühlt ist, wird eine 0,75 M Lösung aus 2-Phenoxypropionsäure (30,8 g, 185 mmol) in THF (250 ml) tropfenweise über 30 min gegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter -10°C bleibt. Nach dem Rühren des Reaktionsgemisches für 15 mm wird eine 0,75 M Lösung aus 2-Thiophencarboxaldehyd (20,8 g, 185 mmol) in THF (250 ml) tropfenweise über einen Zeitraum von 1 h zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter -5°C bleibt. Nach dem Rühren für 5 mm bei 0°C zeigt die HPLC Analyse daß die Reaktion vollständig ist. Die Reaktion wird in Eiswasser gegossen (600 ml) und Ether (500 ml) wird zugegeben. Hexan (1,0 l) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrigen Phasen werden weiter mit Et_2O : Hexan (1:2) (750 ml) extra-

hiert. Die organischen Phasen werden auf das Produkt untersucht und dann verworfen. Ethylacetat (500 ml) wird zu der wässrigen Phase gegeben, mit konz. HCl (18 ml) auf einen pH = 2 angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2×200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über NaCl getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 50,0 g des rohen Produkts entfernt. Das Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (dd, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 6,87 (dd, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 1,40 (s, 3 H), MS (EI $-$) 277,1 ($M - 1$) $^-$.

Schritt B

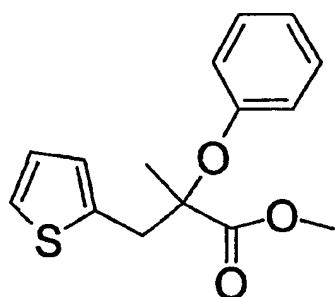
2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäure



[0280] Zu einer Lösung aus Triethylsilan (56,4 g, 77,4 ml, 485 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 bei -20°C wird Bortrifluorid-diethyletherat (68,8 g, 61,5 mmol, 485 mmol) gegeben. Eine Lösung aus 3-Hydroxy-2-methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäure (45,0 g, 162 mmol) in CH_2Cl_2 (600 ml) wird dann tropfenweise zu der BF_3 Lösung über 1 h gegeben und die Temperatur wird bei -15°C gehalten. Die Reaktion wird bei 0°C für 2 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1 N NaOH (etwa 360 ml) gestoppt, mit 180 ml Wasser verdünnt und der pH wird mittels 1 N HCl und 1 N NaOH auf pH = 4,0 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird weiter mit CH_2Cl_2 (2×300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit 0,1 N HCl (300 ml) und Wasser (2×300 ml) gewaschen. Xylol (150 ml) und NaCl werden zugegeben und die organischen Bestandteile werden unter Bildung von 40,0 g des rohen Produkts zur Trockne konzentriert. Das Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86-7,29 (m, 8H), 3,53 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 1,44 (s, 3H), MS (EI) 263,1 ($M + H$) $^+$.

Schritt C



2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäuremethylester

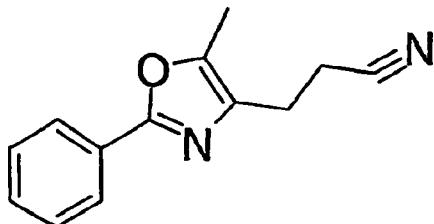
[0281] In einem 100 ml Becher werden 1,12 g an 1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin (MNNG) zu einer Lösung aus Ether (30 ml) und 5 N KOH (2,3 ml) gegeben und gerührt, bis die N_2 Entwicklung aufhört. In einem anderen Becher wird rohe 2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäure (1,00 g) in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst. Der Becher, der das Ether/Rasengemisch enthält, wird in einen Dewar Kolben gegeben, der Trockeneis/Aceton enthält und die wässrige Phase wird gefroren und die Etherphase wird in einen anderen Becher dekantiert, der die rohe Säurelösung enthält. Dieses Gemisch wird dann für weitere 5 min gerührt, wobei durch HPLC gezeigt wird, daß die Reaktion vollständig ist. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie EtOAc : Hexan (1:10) ergibt 533 mg des gewünschten Produkts (28 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,22 (m, 4H), 6,96 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (d,

1H), 3,38 (d, 1H), 1,42 (s, 3H), MS (EI) 277,1 (M + H)⁺.

Schritt D

3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionitril

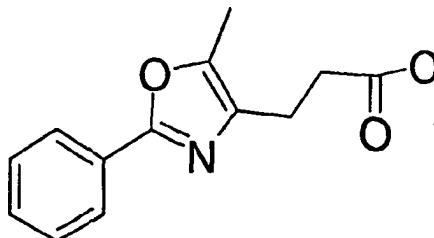


[0282] Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethylester (5,00 g, 14,0 mmol), Natriumcyanid (852 mg, 16,8 mmol), und Kaliumbicarbonat (1,70 g, 16,8 mmol) werden vereinigt und kräftig in DMSO (50 ml) bei 50°C für 2 h gerührt und dann bei 25°C über Nacht gerührt. Das Gemisch wird dann in H₂O (50 ml) gegossen und mit Et₂O (2 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird vereinigt und mit H₂O (50 ml) und gesättigtem NaCl (50 ml) gewaschen und über NaCl getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 2,90 g (98 %) des Produkts als weißes Pulver entfernt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), MS (EI) 213,1 (M + H)⁺.

Schritt E

3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionsäure

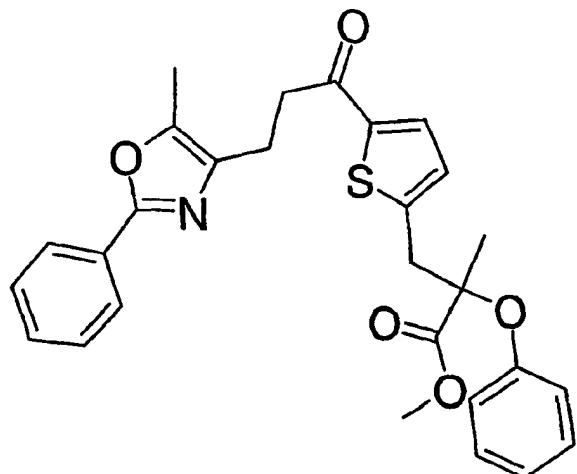


[0283] Ein Gemisch aus 3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionitril (3,4 g, 16,0 mmol) und HCl (10 ml) wird bei 95°C für 4,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gekühlt und in Eiswasser (50 ml) gegossen. Das Produkt wird mit einem 1:1 Gemisch aus Et₂O und EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigtem NaCl (50 ml) gewaschen, über NaCl getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung von 2,27 g (61 %) der Säure als weißer Feststoff entfernt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), MS (EI) 232,0 (M + H)⁺.

Schritt F

2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäuremethylester

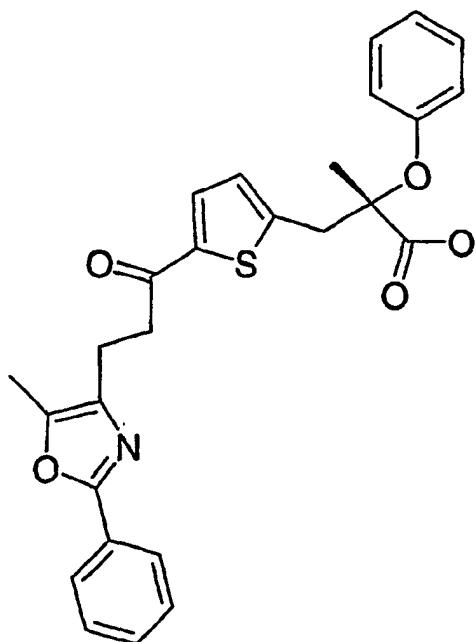


[0284] Eine Probe aus 3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionsäure (2,27 g, 9,82 mmol) wird in wasserfreiem CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst, gefolgt von der Zugabe einer katalytischen Menge von DMF (0,72 ml) und der langsamem Zugabe von einer 2 M Lösung aus Oxalylchlorid (7,36 ml). Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 24 h unter N_2 gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung des rohen Säurechlorids entfernt, das dann in 10 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst wird und dann zu einem Kolben gegeben wird, der 2-Methyl-2-phenoxy-3-thiophen-2-yl-propionsäuremethylester (527167) (2,51 g, 9,11 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 ml) at 0°C unter N_2 enthält. Wasserfreie 1,0 M SnCl_4 Lösung (5,6 ml) wird dann tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktion durch HPLC überprüft, was zeigt, dass sich ein kleines Produkt gebildet hat. Weitere 3,3 ml einer SnCl_4 Lösung werden zugegeben und können für 24 h bei Raumtemperatur röhren. Nach dem Verbrauch des Ausgangsmaterials wird die Reaktion durch die Zugabe von 6 M HCl tropfenweise bei 0°C gestoppt, bis sich ein Feststoff bildet (20 ml) und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (50 ml) gewaschen und das Lösemittel wird unter Bildung eines Öls entfernt. Nach der Säulenchromatographie (Gradient 5 % bis 20 % EtOAc in Hexan) werden 1,31 g (30 %) des Produkts erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,28 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), MS (EI) 490,2 ($M + H$)⁺.

Schritt G

2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäure (515337)

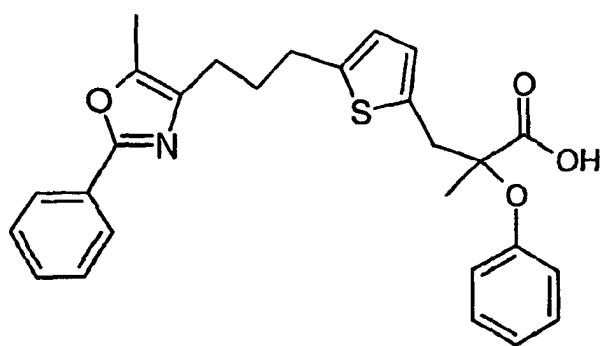


[0285] Eine Hydrolyse, mittels des Verfahrens von Beispiel 1, Schritt E, ergibt 275 mg (94 %) des Produkts aus 300 mg an 2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäuremethylester:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,33 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), MS (EI) 476,0 ($M + H$) $^+$.

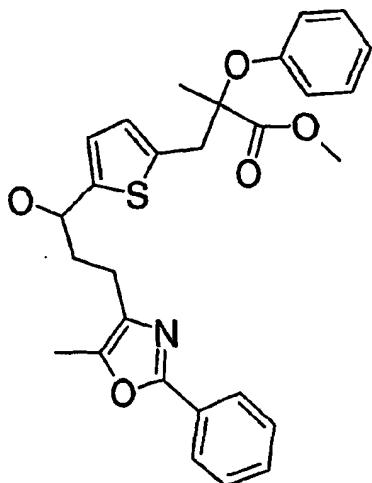
Beispiel 91

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



Schritt A

3-{5-[1-Hydroxy-3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäuremethylester

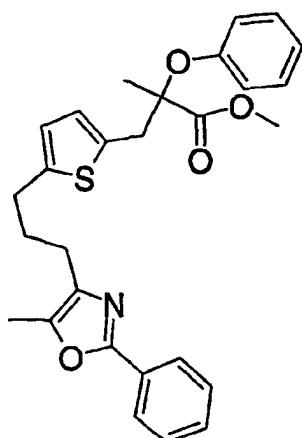


[0286] Eine Probe aus 2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propionyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäuremethylester (1,00 g, 2,04 mmol) wird in THF (40 ml) und MeOH (20 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Natriumborhydrid (115 mg, 3,06 mmol) wird zugegeben und es kann bei 0°C für 45 min röhren. Die Reaktion wird durch HPLC verfolgt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird die Menge des Lösemittels im Vakuum entfernt und Wasser (40 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit 6 N HCl (20 ml) angesäuert und für 30 min gerührt. Dieses wässrige Gemisch wird dann mit CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Fraktionen werden vereinigt, über NaCl getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum unter Bildung eines rohen Öls entfernt. Eine Blitzchromatographie (Gradient 20 % bis 40 % EtOAc in Hexan) ergibt 650 mg (65 %) des gewünschten Produkts.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,68 (d, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m, 2 H), 1,42 (s, 3H), MS (EI) 492,2 (M + H)⁺.

Schritt B

2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäuremethylester



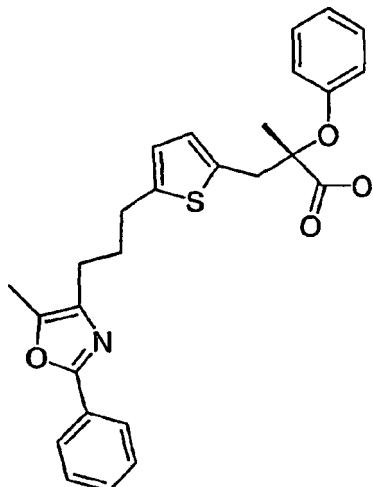
[0287] Zu einer Lösung aus Triethylsilan (0,62 ml, 3,89 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) wird Bortrifluoriddiethyletherat (0,49 ml, 3,89 mmol) gegeben. Eine Lösung aus 3-{5-[1-Hydroxy-3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäuremethylester (650 mg, 1,30 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) wird dann tropfenweise zu der BF₃ Lösung über 1h gegeben, wobei die Temperatur bei -15°C gehalten wird. Die Reaktion wird bei 0°C für 2 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1 N NaOH (etwa 3,6 ml) gestoppt, mit 1,8 ml Wasser verdünnt und der pH wird mittels 1 N HCl und 1 N NaOH auf pH 4,0 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird weiter mit CH₂Cl₂ (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit 0,1 N HCl (30 ml) und Wasser (2 × 30 ml) gewaschen. Xylol (15 ml) und NaCl werden zugegeben

und die organischen Bestandteile werden unter Bildung eines gelben Öls zur Trockne konzentriert. Das Produkt wird im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,60 (dd, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), MS (EI) 476,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Schritt C

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

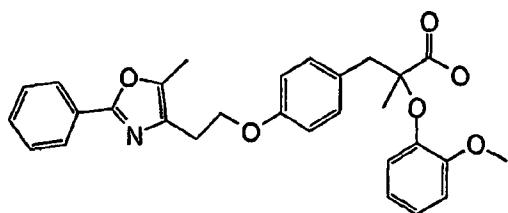


[0288] 2-Methyl-3-{5-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-propyl]-thiophen-2-yl}-2-phenoxy-propionsäuremethylester (400 mg) wird in EtOH (10 ml) gelöst und dann wird 5 N NaOH (3 ml) zugegeben. Dieses Gemisch kann bei 60°C für 1 h röhren. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann durch die tropfenweise Zugabe von 5 N HCl auf pH = 2 angesäuert. Dieses saure Gemisch wird mit H_2O (10 ml) verdünnt und dann mit CH_2Cl_2 (2 × 25 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über NaCl getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei 354 mg (92 %) der gewünschten Säure erhalten werden.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), MS (EI) 462,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Beispiel 92

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

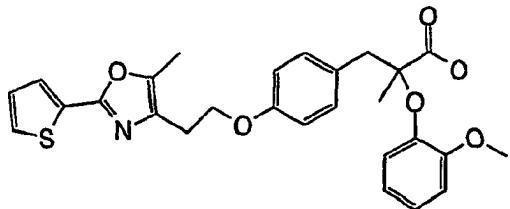


[0289] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylester hergestellt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99-7,97 (m, 2H), 7,47 (dd, 3H, $J = 5,08$ Hz, 1,96 Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,60$), 7,07 (td, 1H, $J = 6,65$ Hz, 1,56 Hz), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H, $J = 7,82$ Hz, 1,56 Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,82 (s, 3H), 3,30 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 3,10-3,04 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ 488,2073, gefunden 488,2086.

Beispiel 93

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

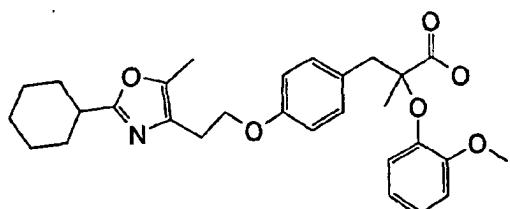


[0290] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 1H, J = 3,52 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 3,52 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, J = 6,65 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,30 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,08 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für C₂₇H₂₆NO₆S 494,1637, gefunden 494,1640.

Beispiel 94

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

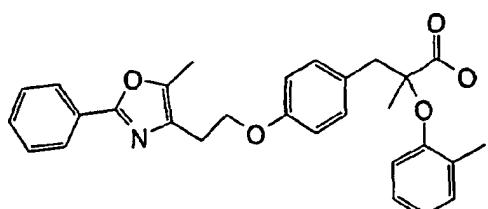


[0291] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (d, 2H, J = 8,21 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,21 Hz), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,62 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 4,12 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,29 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,09 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (d, 2H, J = 12,51 Hz), 1,77 (d, 2H, J = 12,90 Hz), 1,67 (d, 1H, J = 11,73 Hz), 1,50 (q, 2H, J = 12,51 Hz), 1,37-1,21 (m, 5H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₆NO₆ 494,2543, gefunden 494,2562.

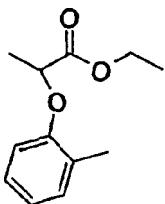
Beispiel 95

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



Schritt A

2-o-Tolyloxy-propionsäureethylester

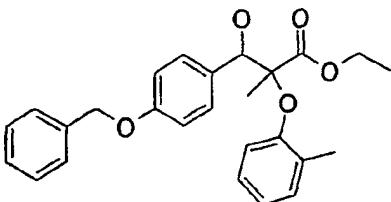


[0292] Cäsiumcarbonat (53,86 g, 165,3 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-Cresol (10,0 g, 92,5 mmol) in wasserfreiem DMF (500 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach 5 Minuten wird Ethyl-2-brompropionat (16,7 ml, 92,5 mmol, d = 1,394) tropfenweise schnell zugegeben und das entstehende Gemisch kann bei 90°C für 18 h röhren. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether verdünnt und dann zweimal mit 1 N HCl und zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (19,7 g 100 %) konzentriert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, 1H, J = 7,43 Hz), 7,11 (t, 1H, J = 7,43 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 7,48 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 7,43 Hz), 4,75 (q, 1H, J = 6,65 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 6,65 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,64 (dd, 3H, J = 7,04 Hz, 0,78 Hz,), 1,26 (td, 3H, J = 7,04 Hz, 0,78 Hz), Rf = 0,37 in 25% Ether in Hexan.

Schritt B

3-(4-Benzylxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester

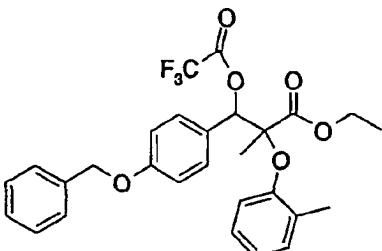


[0293] Eine Lösung aus LDA (34,9 ml, 52,4 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) in wasserfreiem THF (60 ml) wird in einem Trockeneis/Acetonbad gekühlt und zu einer Lösung aus 2-o-Tolyloxypropionsäureethylester in wasserfreiem THF (60 ml) gegeben, die ebenfalls unter einer Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt ist. Nach 5 Minuten wird 4-Benzylxybenzaldehyd (5,56 g, 26,2 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach dem Röhren für eine Minute wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäure (5 ml, 87,4 mmol, d = 1,049) und einer gesättigten Lösung aus wässrigem NH₄Cl (50 ml) gestoppt. Das biphasische Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird mit Diethylether (1 l) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (13 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines Gemisches des Diastereomeren der Titelverbindung (6,36 g, 54 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,32 (m, 6H), 7,16-6,82 (m, 5H), 6,97-6,66 (m, 2H), 5,16 (d, 1H, J = 3,52 Hz), 5,07 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,22-1,17 (m, 3H), Rf = 0,25 in 25% Ethylacetat in Hexan.

Schritt C

3-(4-Benzylxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester



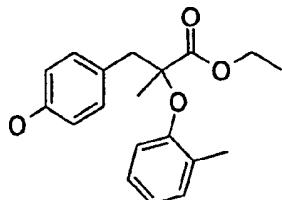
[0294] 3-(4-Benzylxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester (6,36 g, 15,7 mmol)

wird in wasserfreiem CH_2Cl_2 (140 ml) auf 0°C gekühlt und mit Pyridin (13 ml, 157,2 mmol, d = 0,987) behandelt. Trifluoressigsäureanhydrid (6,7 ml, 47,2 mmol, d = 1,487) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird für 2 h gerührt und schrittweise auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether verdünnt und mit 1 N HCl und dann Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (7,4 g, 91 %) konzentriert, die ohne weitere Reinigung verwendet wird.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,31 (m, 7H), 7,11 (d, 1H, J = 7,43 Hz), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,91 (t, 1H, J = 7,43), 6,69 (d, 1H, J = 8,21 Hz), 6,34 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (td, 3H, J = 7,04 Hz, 0,78 Hz), R_f = 0,55 in 25% Ethylacetat in Hexan.

Schritt D

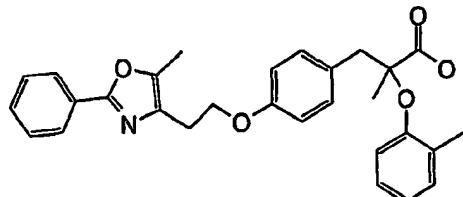
3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester



[0295] 3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-3-(2,2,2-trifluor-acetoxy)-propionsäureethylester (7,4 g, 14,3 mmol) wird in Ethylacetat (300 ml) gelöst, mit 5 % Palladium auf Kohle (7,4 g) behandelt und unter einer Wasserstoffatmosphäre für 96 h gerührt. Die Suspension wird durch Celite filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (4,8 g, 100 %) als opakes gelbes Öl konzentriert. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 8,60 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,84 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 5,96 (s, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,26 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 13,69), 2,17 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,04 Hz). MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 332,1862, gefunden 332,1860.

Schritt E

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

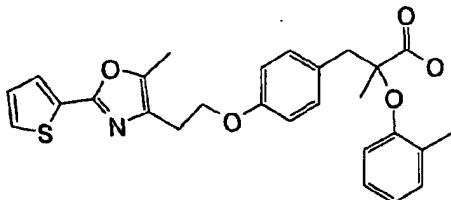


[0296] Kaliumcarbonat (0,078 g, 0,56 mmol) wird zu einer Lösung aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester in 4 A Sieb-getrocknetem Ethanol (2 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei 80°C unter einer Stickstoffatmosphäre für 18 h gerührt und dann mit Ethanol (2 ml) verdünnt. Es wird 5 N NaOH (0,5 ml) zugegeben und dann wird das Reaktionsgemisch für 2 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert, mit 1 N HCl verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird durch eine Varian ChemElut Kartusche getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch LCMS gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96-7,92 (m, 2H), 7,40 (t, 3H, J = 3,13 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 6,65 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,80 (t, 4H, J = 6,65 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,25 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,17 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ 472,2124, gefunden 472,2129.

Beispiel 96

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

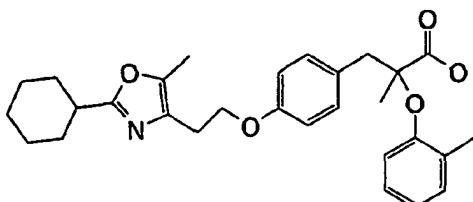


[0297] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)-ethylester hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (dd, 1H, J = 3,91 Hz, 1,17 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 3,91 Hz, 1,17 Hz), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,91 (t, 1H, J = 7,43 Hz), 6,82-6,77 (m, 3H), 4,15 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 3,25 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 6,65 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H, 1,48 (s, 3H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für C₂₇H₂₈NO₅S 478,1688, gefunden 478,1676.

Beispiel 97

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

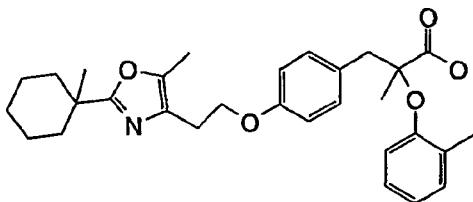


[0298] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,06 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,38-1,21 (m, 5H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für C₂₉H₃₆NO₅ 478,2593, gefunden 478,2611.

Beispiel 98

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

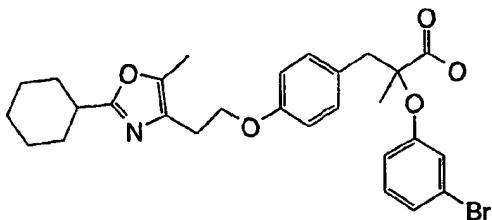


[0299] Die Titelverbindung wird mittels des repräsentativen Standardverfahrens (E) aus 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-o-tolyloxy-propionsäureethylester und Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-4-yl]-ethylester hergestellt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,14-7,11 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,91 (t, 1H, J = 7,82 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 6,76 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 6,26 Hz), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 8H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), MS [EI+] 492 (M + H)⁺, [EI-] 490 (M - H)⁻.

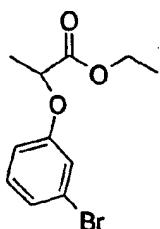
Beispiel 99

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



Schritt A

2-(3-Brom-phenoxy)-propionsäureethylester

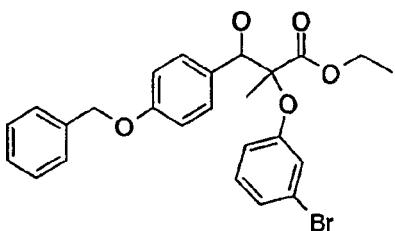


[0300] Cäsiumcarbonat (57,8 g, 177,4 mmol) wird zu einer Lösung aus 3-Bromphenol (10,23 g, 59,1 mmol) in wasserfreiem DMF (500 ml) bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach 5 Minuten wird Ethyl-2-brompropionat (7,7 ml, 59,1 mmol, d = 1,394) schnell tropfenweise zugegeben und das entstehende Gemisch kann bei 90°C für 18 h röhren. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether verdünnt und zweimal mit 1 N HCl und dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (25 % Ether in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (14,8 g, 97 %) als hellgelbes Öl gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13-7,07 (m, 3H), 7,02-7,13 (m, 1H), 6,79 (dt, 1H, J = 7,63 Hz, 2,35 Hz), 4,70 (q, 1H, J = 6,75 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 3,52 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 7,04 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,04 Hz), Rf = 0,36 in 25% Ether in Hexan.

Schritt B

3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-(3-brom-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäureethylester

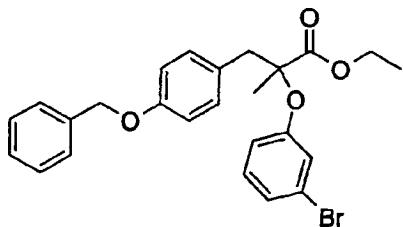


[0301] Eine Lösung aus LDA (39,7 ml, 59,5 mmol, 1,5 M in Cyclohexan) in wasserfreiem THF (90 ml) wird in einem Trockeneis/Acetonbad auf -78°C gekühlt und zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-phenoxy)-propionsäureethylester in wasserfreiem THF (90 ml) gegeben, das ebenfalls auf -78°C unter einer Stickstoffatmosphäre gekühlt ist. Nach 5 Minuten wird 4-Benzylxybenzaldehyd (6,3 g, 29,8 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach dem Rühren für eine Minute wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäure (5,7 ml, 99,2 mmol, d = 1,049) und einer gesättigten Lösung aus wässrigem NH₄Cl (80 ml) gestoppt. Das biphasische Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird mit Diethylether (1 l) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie (17 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines Gemisches der Diastereomere aus 3-(4-Benzylxyphenyl)-2-(3-brom-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäureethylester (10,0 g, 62 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,28 (m, 6H), 7,19-7,00 (m, 3H), 6,95 (dd, 2H, J = 6,75 Hz, 1,76 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 6,45 Hz, 1,47 Hz), 5,21-5,02 (m, 3H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,08 (q, 2H, J = 7,04 Hz), 3,39 (s, 1H), 1,23 (t, 3H, J = 7,04 Hz), Rf = 0,22 in 25% Ethylacetat in Hexan.

Schritt C

3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-(3-brom-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester

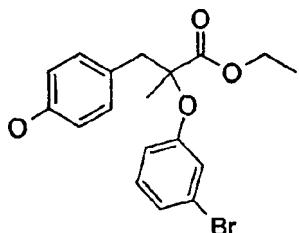


[0302] 3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-(3-brom-phenoxy)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäureethylester (10,0 g, 20,7 mmol) wird langsam zu einer -20°C Lösung aus Triethylsilan (9,9 ml, 62,0 mmol, d = 0,728) und Bortrifluoride-therat (15,3 ml, 124,0 mmol, d = 1,154) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (370ml) gegeben. Das Gemisch wird für 6 h gerührt und schrittweise auf 0°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer gesättigten Lösung des wässrigen Natriumcarbonats gestoppt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Blitzchromatographie unter Bildung der Titelverbindung (3,7 g, 38 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46-7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,94 (dt, 2H, J = 8,60 Hz), 6,78 (dt, 1H, J = 7,82 Hz, 2,35 Hz), 4,23 (q, 2H, J = 7,04 Hz), 3,28 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,19 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J = 7,04 Hz), Rf = 0,46 in 25% Ethylacetat in Hexan.

Schritt D

2-(3-Brom-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester

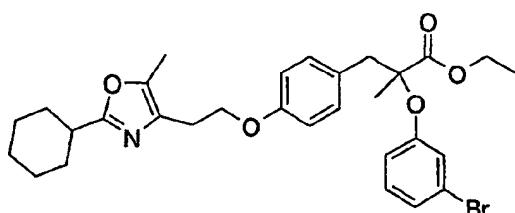


[0303] 3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-(3-brom-phenoxy)-2-methyl-propionsäureethylester (3,7 g, 7,8 mmol) wird in Ethanol (140 ml) gelöst, mit 5 % Palladium auf Kohle (0,37 g) behandelt und unter einer Wasserstoffatmosphäre für 2 h gerührt. Die Suspension wird durch Celite filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie (25 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung eines Gemisches der Titelverbindung und 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester als hellgelbes Öl (2,8 g, 94 %) gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-6,94 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 3H), 5,12 (s, 1H), 4,19 (q, 2H, J = 7,04 Hz), 3,24 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,06 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 3H), MS [EI-] 377 (M - H)⁺. Rf = 0,24 in 25% Ethylacetat in Hexan.

Schritt E

2-(3-Brom-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäureethyl-ester



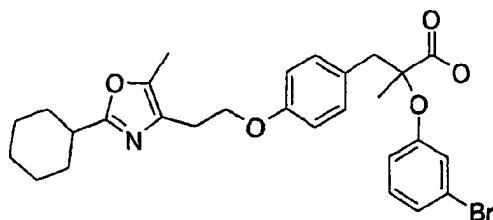
[0304] Cäsiumcarbonat (2,98 g, 9,2 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-phenoxy)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propionsäureethylester, 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester und

Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester in DMF (60 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei 65°C unter einer Stickstoffatmosphäre für 18 h gerührt und dann mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird mit 1 N HCl und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Bltsäulenchromatographie (9 % Aceton in Hexan) unter Bildung eines untrennbar Gemisches aus 2-(3-Brom-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäureethylester und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (3,3 g, 80 %) gereinigt.

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

Schritt F

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

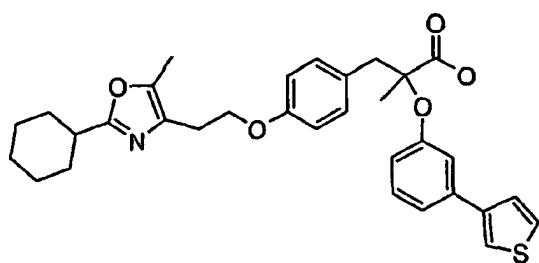


[0305] Es wird 5 N NaOH (0,5 ml) zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäureethylester und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester in Ethanol (4 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre für 2 h erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert, mit 1 N HCl verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird durch eine Varian ChemElut Kartusche getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch LCMS gereinigt.

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

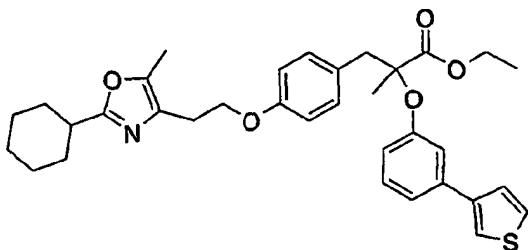
Beispiel 100

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



Schritt A

3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionsäureethylester

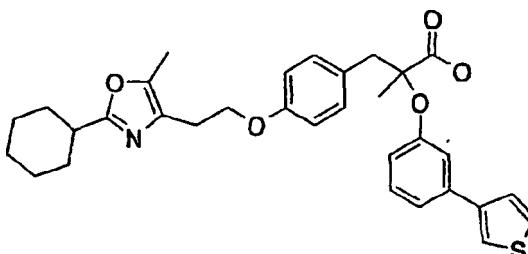


[0306] Palladiumacetat (8 mg, 0,04 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäure (0,204 g, 0,36 mmol), Thiophen-3-borsäure (91 mg, 0,71 mmol), Triphenylphosphin (19 mg, 0,07 mmol) und Kaliumfluorid (51 mg, 1,07 mmol) in wasserfreiem THF (3ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h unter einer Stickstoffatmosphäre am Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Blitzchromatographie (9 % Aceton in Hexan) unter Bildung eines Gemisches der Titelverbindung und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester (70 mg, 34 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,19 (m, 5H), 7,13 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,07 (m, 1H), 6,80 (2H, $J = 8,60$ Hz), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,19 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,12 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 3,27 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 6,65$ Hz), 2,70-2,63 (m, 1H,), 2,22 (s, 3H), 2,01 (d, 2H, $J = 11,73$ Hz), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,67 (h, 1H, $J = 11,73$ Hz), 1,59 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), MS [EI+] 574 ($M + H$)⁺, $R_f = 0,08$ in 9% Ethylacetat in Hexan.

Schritt B

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

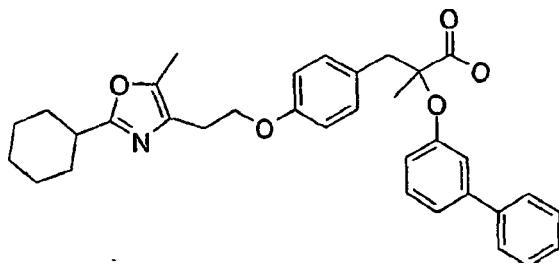


[0307] Es wird 5 N NaOH (0,5 ml) zu einer Lösung aus 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-yl-phenoxy)-propionsäureethylester und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester in Ethanol (4 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre für 2 h am Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungstemperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert, mit 1 N HCl verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird durch eine Varian ChemElut Kartusche getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch LCMS gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 7,17 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,78 (d, 2H, $J = 8,60$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 3,25 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,13 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,26$ Hz), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (d, 2H, $J = 12,51$ Hz), 1,77 (d, 2H, $J = 12,51$), 1,67 (d, 2H, $J = 12,51$), 1,57-1,46(m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,37-1,19 (m, 2H), MS [ES+] m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{S}$ 546,2314, gefunden 546,2308.

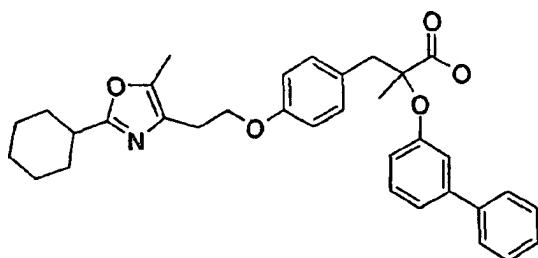
Beispiel 101

2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäureethyl-ester



Schritt A

2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäureethyl-ester

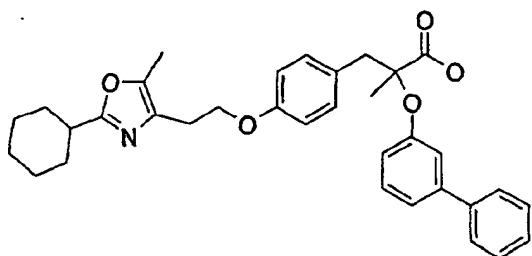


[0308] Palladiumacetat (8 mg, 0,04 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-(3-Brom-phenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäure (0,204 g, 0,36 mmol), Thiophen-3-borsäure (91 mg, 0,71 mmol), Triphenylphosphin (19 mg, 0,07 mmol), und Kaliumfluorid (51 mg, 1,07 mmol) in wasserfreiem THF (3 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h unter einer Stickstoffatmosphäre am Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Blitzsäulenchromatographie (9 % Aceton in Hexan) unter Bildung eines Gemisches aus der Titelverbindung und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 1H, $J = 7,04$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 7,82$ Hz), 7,35-7,13 (m, 6H), 7,08-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 4H), 4,22-4,13 (m, 4H), 3,26 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,08$ Hz), 2,87-2,66 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (d, 2H, $J = 11,23$ Hz), 1,80 (m, 10H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,04$ Hz), MS [EI+] 568 ($M + H$) $^+$, $R_f = 0,14$ in 25% Aceton in Hexan.

Schritt B

2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-propionsäure



[0309] Es wird 5 N NaOH (0,5 ml) zu einer Lösung aus 2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methylpropionsäureethylester und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-phenoxy-propionsäureethylester in Ethanol (4 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre für 2 h am Rückfluss erhitzt und dann auf Umgebungs-temperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert, mit 1 N HCl verdünnt und mit CH_2Cl_2

extrahiert. Die organische Phase wird durch eine Varian ChemElut Kartusche getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch LCMS gereinigt.

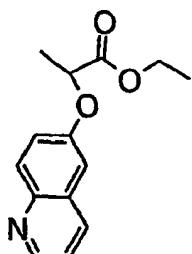
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, 2H, J = 7,82 Hz), 7,41 (t, 2H, J = 7,04 Hz), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,18 (d, 3H, J = 8,21 Hz), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 7,82 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 5,47 Hz), 3,26 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 14,08 Hz), 2,95 (t, 3H, J = 5,47 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,00 (d, 2H, J = 12,51 Hz), 1,79 (d, 2H, J = 13,30 Hz), 1,70-1,21 (m, 8H), MS [EI+] 540 (M + H)⁺.

Beispiel 104

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäure

Schritt A

2-(Chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester

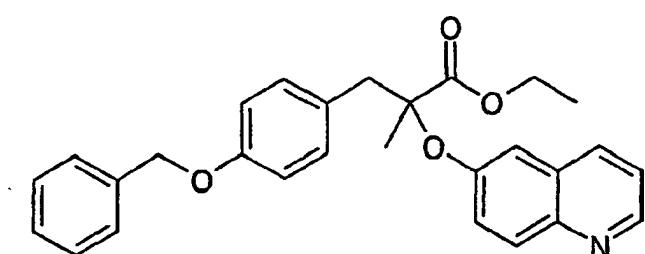


[0310] Ein Gemisch aus 2-Brom-propionsäureethylester (14,6 ml, 0,112 mol), Chinolin-6-ol (16,3 g, 0,112 mol) und Cs₂CO₃ (44 g, 0,135 mol) in 500 ml DMF wird über Nacht auf 90°C erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und mit Et₂O (500 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigte wässrige Phase wird dann mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Material wird durch Chromatographie (R_f = 0,3 in Hexan/Aceton = 1:1) unter Bildung von 22 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl gereinigt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δδ 8,78 (dd, 1H, J = 4,0, 0,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,4, 3,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 4,2 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 4,89 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 4,27-4,20 (m, 2H), 1,69 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Schritt B

3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester

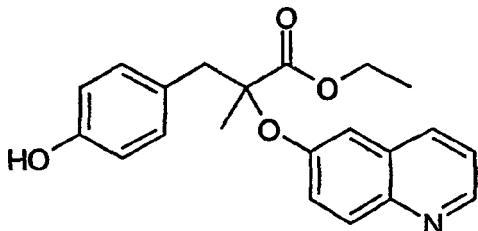


[0311] Zu einer LDA Lösung (42 ml, 1,5 M Lösung in THF) in 65 ml trockenem THF bei -78°C wird eine Lösung aus 2-(Chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester (8,61 g, 0,035 mol) in 65 ml trockenem THF mittels einer Kanüle gegeben. Die entstehende Lösung kann bei -78°C für 3 min stehen. Festes 4-Benzylxybenzaldehyd (6,71 g, 0,032 mol) wird zugegeben und das entstehende Gemisch kann bei -78°C für 5 min stehen, bis der gesamte Feststoff sich in der Lösung gelöst hat. Die Reaktion wird dann mit AcOH (6,03 ml, 0,105 mol) in 60 ml THF bei -78°C gestoppt. Das Gemisch wird dann mit Et₂O verdünnt und mit gesättigtem NH₄Cl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das rohe Material wird durch Chromatographie unter Bildung von 3-(4-Benzylxy-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester mit 86% Ausbeute gereinigt. Eine Lösung aus 2,75 g 3-(4-Benzylxyphenyl)-3-hydroxy-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester (6,01 mmol), Trifluoressigsäure (2,8 ml, 36,1 mmol), Triethylsilan (5,8 ml, 36,1 mmol) in 80 ml Dichlorethan wird für 50 h am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und mit Et₂O verdünnt und mit gesättigtem NaHCO₃, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch Chro-

matographie (5 % MeOH in CH_2Cl_2) unter Bildung von 86 % der Titelverbindung als hellgelbes Öl gereinigt.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (dd, 1H, $J = 4,4, 1,6$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,45-7,32 (m, 7H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 5,06 (s, 2H), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,38-3,18 (ABq, 2H, $J = 13,8$ Hz), 1,53 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), MS (ES+) m/z Masse berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ ($m + 1$) 442, gefunden 442.

Schritt C

3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester

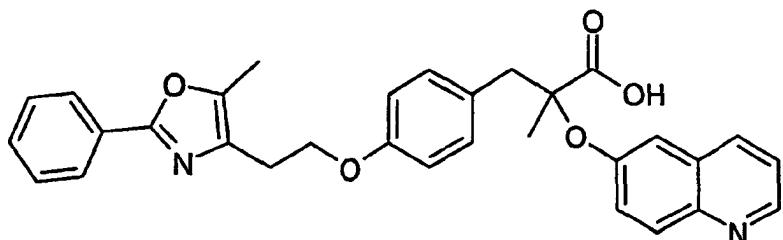


[0312] Eine Lösung aus 3-(4-Benzylxy-phenyl)-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester (2,65 g, 6,0 mmol) in 100 ml EtOH mit 5% Pd/C (530 mg, 20 Gewichtsprozent) kann unter 1 atm H_2 für 6 h stehen. Der Katalysator wird abfiltriert und das organische Lösemittel wird unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann in 200 ml Toluol gelöst. Es werden 530 mg an 10 % Pd/C zugegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss unter Luft über Nacht erhitzt. Die Reaktion wird auf RT gekühlt und der Katalysator wird abfiltriert. Das organische Lösemittel wird unter Vakuum entfernt und das rohe Material ist für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung sauber.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (dd, 1H, $J = 4,0, 1,4$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J = 8,4, 4,4$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,83 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,22 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,35, 3,13 (ABq, 2H, $J = 13,6$ Hz), 1,52 (s, 3H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), MS (ES+) m/z Masse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($m + 1$) 352, gefunden 352.

Schritt D

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäure

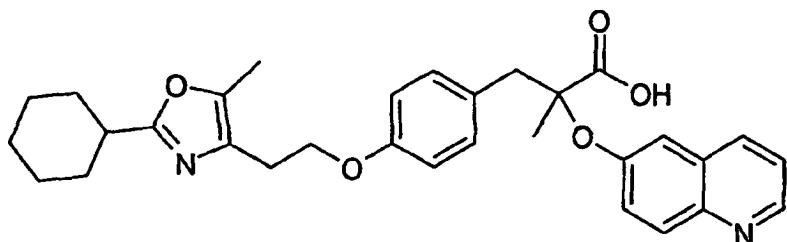


[0313] Eine Lösung aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethylester (94 mg, 0,26 mmol), 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester (77,3 mg, 0,22 mmol) und K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol) in 2 ml EtOH wird über Nacht auf 80°C erhitzt. Dann wird 5 N NaOH (0,26 ml, 1,3 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch kann bei derselben Temperatur für 2 h stehen. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und das organische Lösemittel wird unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann in CH_2Cl_2 und 1 N HCl gelöst. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 ×) gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch MS/LC unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff (55,6 mg, 50 %) gereinigt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,29, 3,11 (ABq, 2H, $J = 13,4$ Hz), 2,90 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,33 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ ($m + 1$) 509,2076, gefunden 509,2095.

Beispiel 105

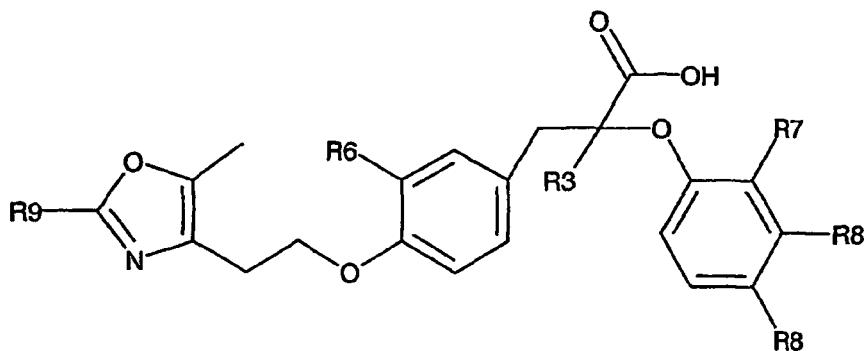
3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäure



[0314] Eine Lösung aus Toluol-4-sulfonsäure-2-(2-cyclohexyl-5-methyl-oxazol-4-yl)-ethylester (96 mg, 0,26 mmol), 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)-propionsäureethylester (77,3 mg, 0,22 mmol) und K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol) in 2 ml EtOH wird über Nacht auf 80°C erhitzt. Dann wird 5 N Na-OH (0,26 ml, 1,3 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch kann bei derselben Temperatur für 2 h stehen. Das Gemisch wird auf RT gekühlt und das organische Lösemittel wird unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann in CH_2Cl_2 und 1 N HCl gelöst. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 ×) gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird durch MS/LC unter Bildung der Titelverbindung als weißer Feststoff (54,5 mg, 48%) gereinigt.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (dd, 1H, J = 4,0, 1,6 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,2, 4,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 5,2, 2,8 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,15, 6,82 (ABq, 4H, J = 8,6 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,29, 3,11 (ABq, 2H, J = 13,8 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,46-1,14 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), HRMS (ES+) m/z Exakte Masse berechnet für $C_{31}H_{35}N_2O_5$ ($m + 1$) 515,2546, gefunden 515,2567.

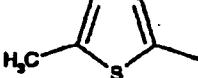
[0315] Zusätzliche Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit der unten gezeigten Strukturformel werden durch Verfahren synthetisiert, die ähnlich zu denen in den vorherigen Beispielen beschriebenen sind.



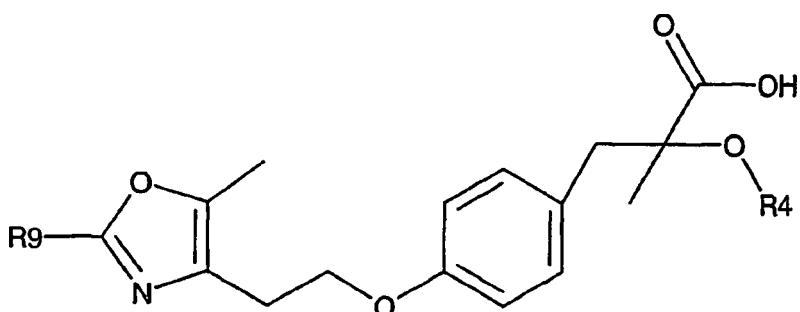
[0316] Diese zusätzlichen Verbindungen werden ferner in der folgenden Tabelle weiter beispielhaft dargestellt.

Tabelle I

Beispiel	R9	R6	R3	R7	meta R8	para R8
92	Phenyl	H	CH ₃	H	H	OCH ₃
93	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	t-Butyl	H
94	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	H
95	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
97	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	H
98	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	t-Butyl
99	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	F
100	Phenethyl	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
101	Phenethyl	H	CH ₃	H	CH ₃	H
102	Phenethyl	H	CH ₃	H	CF ₃	H
103	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
104	Phenethyl	H	CH ₃	H	F	H
105	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	Cl
106	Phenethyl	H	C ₂ H ₅	H	H	H
107	Phenethyl	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
108	Benzyl	H	CH ₃	H	H	F
109	Benzyl	H	CH ₃	H	OCH ₃	H
110	Benzyl	H	CH ₃	H	CH ₃	H
111	Benzyl	H	CH ₃	H	CF ₃	H
112	Benzyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
113	Benzyl	H	CH ₃	H	F	H
114	Benzyl	H	CH ₃	H	H	Cl
115	Benzyl	H	C ₂ H ₅	H	H	H
116	Benzyl	H	CH ₃	H	H	OCF ₃
117		H	CH ₃	H	H	H
118		H	CH ₃	H	H	H
119	1-Methylcyclohexyl	H	CH ₃	H	H	CF ₃
120	3-Thienyl	H	CH ₃	H	H	H
121	Phenyl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
122	2-Thienyl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
123	Cyclohexyl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
124		H	CH ₃	H	H	CH ₃
125	Phenyl	H	CH ₃	CH ₃	H	H

126	2-Thienyl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
127	Cyclohexyl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
128	1-Methylcyclohexyl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
130		H	CH ₃	H	H	CF ₃
131	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	H	t-Butyl
133	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	3-Thienyl	H
134	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	Phenyl	H
135	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	Br	H
136	Cyclohexyl	H	CH ₃	H	H	t-Butyl
137	Phenyl	H	CH ₃	H	Cl	H
138	2-Thienyl	H	CH ₃	H	Cl	H
139	1-Methylcyclohexyl	H	CH ₃	H	Cl	H
140	1-Methylcyclohexyl	H	CH ₃	F	H	H

[0317] Andere Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit der im folgenden gezeigten Strukturformel werden ebenfalls durch Methoden hergestellt, die zu denen in den vorherigen Beispielen beschriebenen ähnlich sind.



[0318] Diese zusätzlichen Verbindungen werden weiter in der folgenden Tabelle beispielhaft dargestellt.

Tabelle II

Beispiel	R9	R4
141	Phenyl	Chinolyl
142	2-Thienyl	Chinolyl
143	Cyclohexyl	Chinolyl
144	Phenyl	1,2,3,4-Terahydronaphthyl
145	Cyclohexyl	1,2,3,4-Terahydronaphthyl
146	1-Methylcyclohexyl	1,2,3,4-Terahydronaphthyl
147	Phenyl	Pyridyl

Erfindungs- und Cotransfektionsstudien

[0319] Die *in vitro* Potenz der Verbindungen bei der Modulation von PPAR α - und PPAR γ -Rezeptoren wird durch die im folgenden detailliert beschriebenen Verfahren bestimmt. Die DNA-abhängige Bindung (ABCD Bindung) wird mittels der SPA Technologie mit PPAR Rezeptoren ausgeführt. Mit Tritium markierte PPAR α und PPAR γ Agonisten werden als radioaktive Liganden zur Erzeugung von Verdrängungskurven und IC_{50} Werten mit erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Die Co-Transfektionstests werden in CV-1 Zellen ausgeführt. Das

Reporterplasmid enthält einen AcylCoA Oxidase (AOX) PPRE und TK Promotor stromaufwärts der Luciferase-Reporter cDNA. Geeignete PPARs und RXR α werden konstitutiv unter Verwendung von Plasmiden exprimiert, die den CMV Promotor enthalten. Da für PPAR α und PPAR β die Beeinträchtigung durch endogenes PPAR γ in CV-1 Zellen ein Problem ist. Um eine Störung auszuschließen, wird ein chimäres GAL4 System verwendet, worin die DNA Bindedomäne des transfizierten PPAR durch die von GAL4 ersetzt ist und das GAL4 Reaktionselement anstelle von AOX PPRE verwendet wird. Die Cotransfektionseffizienz wird relativ zu den PPAR α Agonist und PPAR γ Agonistreferenzmolekülen bestimmt. Die Wirksamkeiten werden durch eine computergesteuerte Anpassung an eine Konzentrations-Reaktions-Kurve oder in manchen Fällen bei einer einzelnen hohen Konzentration an Agonist (10 μ M) bestimmt. Für Bindungs- und Co-Transfektionsstudien mit anderen Rezeptoren als PPARs, werden ähnliche Tests mittels geeigneter Liganden, Rezeptoren, Reporterkonstrukten etc. für diesen bestimmten Rezeptor ausgeführt.

[0320] Diese Studien werden ausgeführt, um die Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zu evaluieren, an verschiedene Kerntranskriptionsfaktoren zu binden und/oder diese zu aktivieren, insbesondere huPPAR α ("hu" steht für "human") und huPPAR γ . Diese Studien stellen *in vitro* Daten bereit, die die Wirksamkeit und Selektivität von erfindungsgemäßen Verbindungen betreffen. Ferner werden die Bindungs- und Cotransfektionsdaten für erfindungsgemäße Verbindungen mit entsprechenden Daten für vermarktete Verbindungen verglichen, die entweder auf huPPAR α oder huPPAR γ wirken.

[0321] Die Bindungs- und Co-Transfektionsdaten für die repräsentativen Verbindungen der Erfindung werden mit den entsprechenden Daten für die Referenzverbindungen in Tabelle III verglichen.

Tabelle III

Vergleich der HK₅₀ Bindungswerte und Co-Transfektionseffizienzdaten der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Referenzverbindungen.

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

40	50	77	10	110
41	66	49	109	11
44	157	54	159	73
49	175	63	655	58
51	64	152	80	48
52	62	108	76	61
58	60	149	66	41
61	64	52	84	12
62	58	101	79	35
64	67	50	112	11
65	71	46	82	24
67	61	34	65	11
71	78	142	81	50
76	76	63	83	24
78	75	52	89	17
80	76	84	80	30
86	55	24	72	7
88	58	61	16	78
91	215	47	51	62
Troglitazon	94500	0	1180	80
Fenofibrinsäure	68000	16	125000	0

Evaluierung des Triglycerid- und Cholesterinspiegels in transgenen HuapoAI Mäusen

[0322] Fünf bis sechs Wochen alte männliche Mäuse, die für apoAI transgen sind [C57B1/6-tgn(apoal)lrb, Jackson Laborstory, Bar Harbor, ME] werden mit 5 pro Käfig (10" × 20" × 8" mit Espenraspelstreu) mit freiem Zugang zu Futter (Purina 5001) und Wasser gehalten. Nach einer Akklimatisierungsperiode von 2 Wochen werden die Tiere einzeln durch Ohrmarken identifiziert, gewogen und zu Gruppen basierend auf Körpergewicht zugeordnet. Vom nächsten Morgen an erhalten die Mäuse eine orale Gabe für 7 Tage mittels einer 20 Gauge, 1,5" gebogenen Einwegfütterungsnadel (Popper and Sons). Die Behandlungen sind Testverbindung (30 mg/kg), eine Positivkontrolle (Fenofibrat, 100 mg/kg) oder Träger [1 % Carboxymethylcellulose (G/V)/0,25 % Tween 80 (G/V), 0,2 ml/Maus]. Vor dem Ende am Tag 7 werden die Mäuse gewogen und erhalten die Dosis. 3 Tage nach der Dosierung werden die Tiere durch eine Inhalation von Isofluran (2 bis 4 %, Abbott Laboratories, Chicago, IL) betäubt und es wird Blut durch eine kardiale Punktion (0,7 bis 1,0 ml) erhalten. Das Vollblut wird in Serumtrennröhrchen (Vacutainer SST) überführt, auf Eis gekühlt und kann gerinnen. Man erhält das Serum nach einer Zentrifugation bei 4°C und es wird bis zur Analyse auf Triglyceride, Gesamtcholesterin, Verbindungsspiegel und Serumlipoproteinprofil durch schnelle Proteinflüssigchromatographie (FPLC), die an ein inline Detektionssystem gekuppelt ist, eingefroren. Nach dem Töten durch Enthauptung werden die Leber, das Herz und die epididymalen Fettpolster entnommen und gewogen.

[0323] Die mit Träger dosierten Tiere haben mittlere Triglyceridspiegel von etwa 60 bis 80 mg/dl, die durch die Positivkontrolle Fenofibrat verringert werden (33 bis 58 mg/dl mit einer mittleren Verringerung von 37 %). Die mit einem Träger dosierten Tiere weisen durchschnittliche Gesamtcholesterinwerte im Serum von etwa 140 bis 180 mg/dl auf, die durch Fenofibrat erhöht werden (etwa 190 bis 280 mg/dl mit einer mittleren Erhöhung von 41 %). Die Triglyceridspiegel für die Tiere, die die erfundungsgemäßen Verbindungen erhalten, werden in Tabelle IV in mg/dl angegeben. Wenn sie einer FPLC Analyse unterzogen werden, weisen die vereinigten Seren aus den mit Träger behandelten transgenen hu apoAI Mäusen eine Peakfläche von Cholesterin in Lipoprotein hoher Dichte (HDLc) auf, die von 47 v-sek bis 62 v-sek reicht.

[0324] Fenofibrat erhöht die Menge an HDLc (68-96 v-sek mit einer mittleren prozentualen Zunahme von 48 %).

[0325] Die Testverbindungen werden in Bezug auf die prozentuale Zunahme der Fläche unter der Kurve evaluiert, wie dies in Tabelle V angegeben ist.

Tabelle IV: Triglyceridserumspiegel bei Mäusen, die eine erfindungsgemäße Verbindung erhalten

Beispiel	Reduktion der Triglyceridserumspiegel (Prozent)
1	41,3
2	-12,9
4	58,3
5	19,7
6	38,5
7	42,1
9	19,8
17	78,7
18	69,0
19	40,0
22	19,5
23	52,5
25	35,5
27	36,8
34	57,1
35	32,3
36	23,0
40	77,6
41	57,8
51	72,8
52	75,9
58	26,5
61	17,6
62	2,5
64	43,0
65	54,0
67	67,8
76	27,1
78	64,8
80	36,6
86	30,1

Tabelle V

Prozentuale Zunahme der HDLc Serumspiegel bei Mäusen, die eine Verbindung der Erfindung erhalten im Vergleich zu Mäusen, die Träger erhalten

Beispiel	% HDLc Zunahme
1	83
2	25
3	67
4	24
5	30
6	85
7	39
8	34
9	123
17	119
18	141
19	89
22	29
23	54
25	8
27	49
29	78

31	114
34	95
35	77
36	30
40	131
41	96
44	151
49	17
51	122
52	185
58	74
61	72
62	72
64	66
65	75
67	76
71	34
76	26
78	95
80	123
86	36
88	86
91	46

Evaluierung der Glucosespiegel in db/db Mäusen

[0326] Fünf Wochen alte männliche diabetische (db/db) Mäuse [C57B1 Ks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Labor-story, Bar Harbor, ME] oder schlanke Geschwister aus demselben Wurf (db+) werden mit 6 pro Käfig (10" × 20" × 8" mit Espenholzstreu) mit freiem Zugang zu Futter (Purina 5015) und Wasser gehalten. Nach einer Akklimatisierungsperiode von 2 Wochen werden die Tiere einzeln durch Ohrmarken identifiziert, gewogen und es wird über die Schwanzvene Blut zur Bestimmung der anfänglichen Glucosespiegel entnommen. Das Blut (100 µl) wird aus nüchternen Tieren entnommen, indem jede Maus in ein Handtuch gewickelt wird, die Schwanzspitze mit einem Skalpell abgeschnitten wird und das Blut aus dem Schwanz in ein heparinisiertes Kapillarröhrchen (Fischer) gemolken wird, das auf der Kante der Bank liegt. Die Probe wird in einen heparinisierten Mikrobehälter mit einem Gelseparator (VWR) entleert und auf Eis gehalten. Das Plasma wird nach der Zentrifugation bei 4°C gehalten und die Glucose wird sofort gemessen. Das verbleibende Plasma wird bis zur Vollständigkeit des Experiments eingefroren und die Glucose und Triglyceride werden in allen Proben gemessen. Die Tiere werden basierend auf den anfänglichen Glucosespiegeln und der Körpergewichte gruppiert. Mit Beginn des folgenden Morgens erhalten die Mäuse tägliche Dosen durch eine orale Gabe für 7 Tage mittels einer gebogenen 20 Gauge, 1,5" Einwegsfütternadel. Die Behandlungen bestehen aus Testverbindungen (30 mg/kg), einem Positivkontrollmittel (30 mg/kg) oder einem Träger [1 % Carboxymethylcellulose (G/V)/0,25 % Tween 80 (G/V): 0,3 ml/Maus]. Am Tag 7 werden die Mäuse gewogen und es wird Blut (Schwanzvene) etwa 3 Stunden nach der Dosierung entnommen. 24 Stunden nach der 7. Dosis (das heißt am Tag 8) wird bei den Tieren erneut Blut entnommen (Schwanzvene). Die Proben werden aus Tieren bei Bewusstsein an den Tagen 0, 7 und 8 auf Glucose untersucht. 24 Stunden nach der Blutentnahme werden die Tiere gewogen und erhalten zum letzten Mal eine Dosis. 3 Tage nach der Dosierung am Tag 8 werden die Tiere durch Isofluraninhalation betäubt und es wird Blut durch eine kardiale Punktionsentnommen (0,5 bis 0,7 ml). Das Vollblut wird in Serumtrennröhrchen überführt, auf Eis gekühlt und kann gerinnen. Das Serum wird nach einer Zentrifugation bei 4°C erhalten und bis zur Analyse weiterer Verbindungsmengen eingefroren. Nach dem Töten durch Enthauptung werden die Leber, das Herz und die epididymalen Fettpolster entnommen und gewogen.

[0327] Die mit Träger dosierten Tiere weisen mittlere Triglyceridwerte von etwa 170 bis 230 mg/dl auf, die durch die positive PPAR γ Kontrolle verringert werden (etwa 70 bis 120 mg/dl mit einer mittleren Verringerung

von 50 %). Männliche db/db Mäuse sind hyperglykämisch (mittlere Glucose von etwa 680 bis 730 mg/dl am 7. Tag der Behandlung), während magere Tiere mittlere Glucosespiegel zwischen etwa 190 und 230 mg/dl aufweisen. Die Behandlung mit dem Positivkontrollmittel verringert die Glucose signifikant (350 bis 550 mg/dl mit einer mittleren Abnahme Richtung einer Normalisierung von 56 %). Die Testverbindungen werden in Tabelle VI in Bezug auf die Glucosenormalisierung angegeben (das heißt 10 % Normalisierung wären Glucosespiegel in behandelten db/db Mäusen, die sich nicht von den Werten der schlanken Mäuse unterscheiden).

[0328] Die Glucose wird colorimetrisch mittels im Handel erhältlicher Reagenzien gemessen (Sigma Nr. 315-500). Gemäß dem Hersteller werden die Verfahren aus veröffentlichten Arbeiten modifiziert (MW. McGowan, J.D. Artiss, D.R. Strandbergh und B. Zak, Clin. Chem., 20: 470-475 (1974) und A. Keston, Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956) und hängt von der Freisetzung eines Mols Wasserstoffperoxid für jedes Mol Analyt ab, die mit einer zuerst von Trinder (P. Trinder, Determination of glucose in blond using glucose oxidase with an alternative Oxygen acceptor, Ann. Clin. Biochem., 6: 24 (1969)) entdeckten Farbreaktion gekoppelt ist. Die Absorption des gebildeten Farbstoffs hängt linear mit dem Analyt in der Probe ab. Die Tests werden weiter zur Verwendung in einem Format mit 96 Vertiefungen modifiziert. Die Standards (Sigma Nr. 339-11, Sigma 16-11 und Sigma Nr. CCO534 jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin), Qualitätskontrollplasma (Sigma Nr. A2034) und Proben (2 oder 5 µl/Vertiefung) werden zweifach mittels 200 µl Reagenz gemessen. Ein zusätzliches Aliquot an Probe, das in eine dritte Vertiefung pipettiert wird und mit 200 µl Wasser verdünnt wird, ergibt für jede Probe einen Nullwert. Die Platten werden bei Raumtemperatur (18, 15 und 10 Minuten jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin) auf einem Plattenschüttler (DPC Micormix 5) inkubiert und jeweils bei 500 nm (Glucose und Gesamtcholesterin) oder 540 nm (Triglyceride) auf einem Plattenlesegerät (Wallac Victor 1420) ausgelesen. Die Probenabsorption wird mit einer Standardkurve verglichen (100 bis 800, 10 bis 500 und 100 bis 400 mg/dl jeweils für Glucose, Triglyceride und Gesamtcholesterin). Die Werte für die Qualitätskontrollprobe liegen konsistent im erwarteten Bereich und der Variationskoeffizient für die Proben liegt unter 10 %. Alle Proben aus einem Experiment werden zur selben Zeit getestet, um die Variabilität unter den Tests zu minimieren.

[0329] Die Serumlipoproteine werden getrennt und das Cholesterin wird mit einem inline Detektionssystem quantifiziert. Die Probe wird auf eine Superose® 6 HR 10/30 Größenausschlussäule (Amersham Pharmacia Biotech) aufgetragen und mit Phosphat-gepufferter, Kochsalz-EDTA mit 0,5 ml/min eluiert.

[0330] Das Cholesterinreagenz (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) wird mit 0,16 ml/min mit dem Säulenefluenten über ein T-Stück gemischt und das Gemisch wird durch einen 15 m × 0,5 mm aufgewickelten Röhrenreaktor gegeben, der in ein 37°C Wasserbad getaucht ist. Das in Gegenwart von Cholesterin gebildete gefärbte Produkt wird im Flussstrom bei 505 nm verfolgt und die Analogspannung des Monitors wird in ein Digitalsignal zur Sammlung und Analyse umgewandelt. Die der Veränderung der Cholesterinkonzentration entsprechende Spannungsänderung wird gegen die Zeit aufgetragen und die Fläche unter der Kurve, die der Flution von VLDL, LDL und HDL entspricht, wird mittels (Perkin Elmer Turbochrome Software) berechnet.

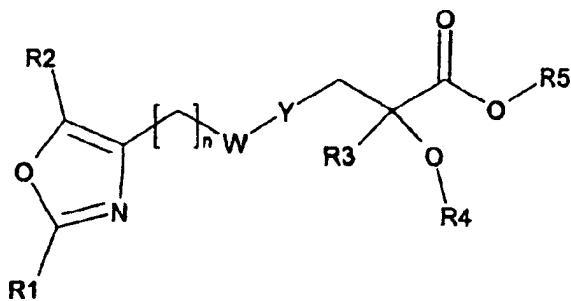
Tabelle VI

Prozentuale Glucosenormalisierungswerte in db/db Mäusen

Beispiel	Glucosenormalisierung
1	95
2	9
3	85
4	74
5	80
6	86
7	86
8	97
9	95
17	112
18	110
19	95
22	85
23	97
25	73
27	86
29	86
34	80
35	84
36	92
40	103
41	101
44	83
51	88
52	98
58	81
61	79
62	79
64	97
65	99
67	96
71	97
76	97
78	86
80	83
86	92
88	92
91	71

Patentansprüche

1. Verbindung, die durch die folgende Strukturformel dargestellt ist



und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

- (a) R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Thiophenyl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Thiophenyl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin diese Gruppe substituiert ist, Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Carboxyl, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Cyano, CHO, Hydroxyl, C₁-C₄ Alkansäure und C(O)NR13R13, worin R13 jeweils unabhängig für H oder C₁-C₄ Alkyl steht,
 - (b) R2 für H, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl oder Phenyl steht,
 - (c) n für 2, 3 oder 4 steht,
 - (d) W für CH₂, CH(OH), C(O) oder O steht,
 - (e) Y für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die aus Thiophen-2,5-diyl oder Phenylen besteht,
 - (f) R3 für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl steht,
 - (g) R4 für substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Pyridyl, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl steht, und
 - (h) R5 für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl steht,
- und worin Cycloalkyl partiell oder vollständig gesättigt ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin n für 2 steht.

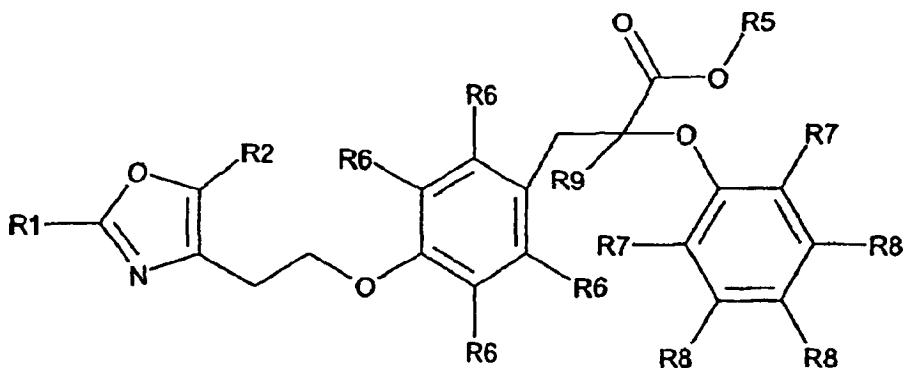
3. Verbindung der Ansprüche 1 oder 2, worin W für O steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Y für Phenylen steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R2 und R3 jeweils für Methyl stehen.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R4 für substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht.

7. Verbindung nach Anspruch 1, die durch die folgende Strukturformel dargestellt ist



und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

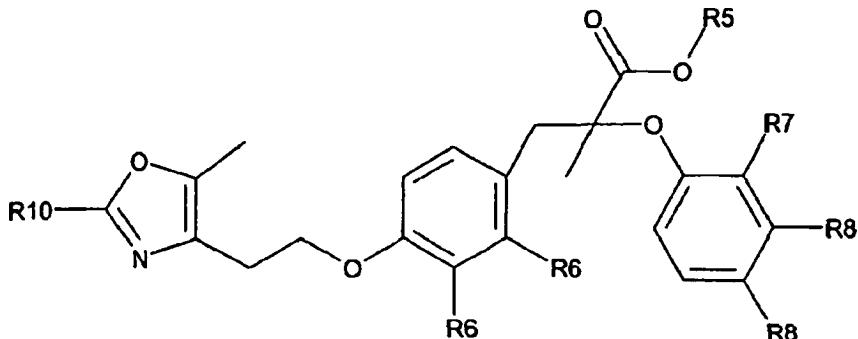
- (a) R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Thiophenyl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Thiophenyl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin diese Gruppe substituiert ist, Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Carboxyl, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Cyano, CHO, Hydroxyl, C₁-C₄ Alkansäure und C(O)NR13R13, worin R13 jeweils unabhängig für H oder C₁-C₄ Alkyl steht,

- (b) R2 für H, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl oder Phenyl steht,
- (c) R5 für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl steht,
- (d) R6 jeweils unabhängig stehen für H, C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Alkoxy stehen,
- (e) R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl oder Phenyl,
- (f) R8 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl, Phenyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl bilden, und
- (g) R9 für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl steht.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin R2 und R9 jeweils für Methyl stehen.

9. Verbindung der Ansprüche 7 oder 8, worin R6 jeweils für H steht.

10. Verbindung nach Anspruch 1, die durch die folgende Strukturformel dargestellt ist:

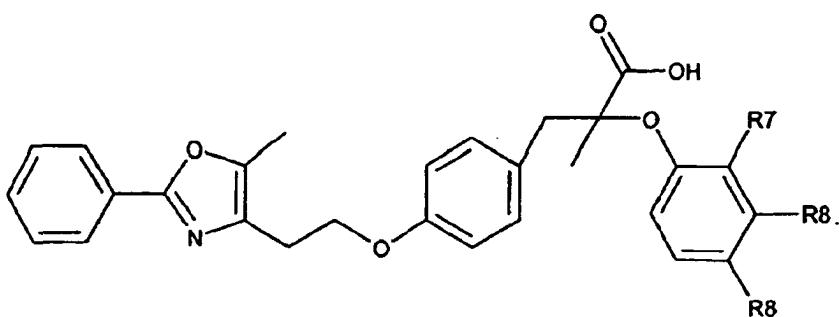


und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

- (a) R5 für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl steht,
- (b) R6 jeweils unabhängig für H, C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Alkoxy stehen,
- (c) R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl oder Phenyl,
- (d) R8 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl, Phenyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl bilden,
- (e) R10 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Phenyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Cyclohexyl oder 1-Methylcyclohexyl.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R5 für H steht.

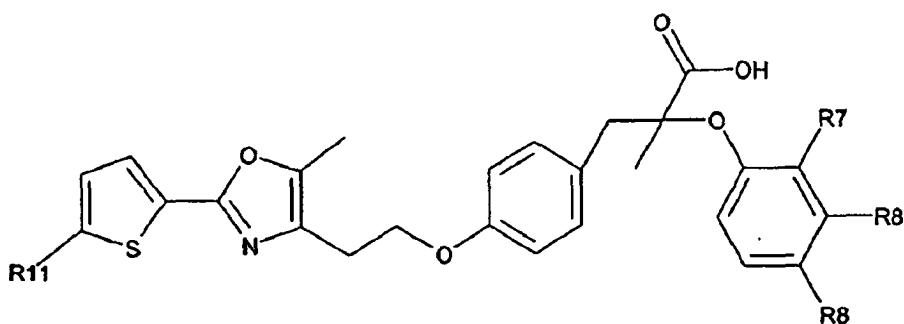
12. Verbindung nach Anspruch 1, die durch die folgende Struktur dargestellt ist



und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

- (a) R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl oder Phenyl und
- (b) R8 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl, Phenyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl bilden.

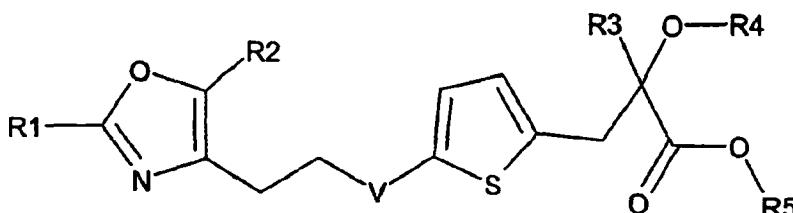
13. Verbindung nach Anspruch 1, die durch die folgende Strukturformel dargestellt ist



und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

- (a) R7 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl oder Phenyl und
- (b) R8 jeweils unabhängig stehen für H, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Methansulfonyl, C₃-C₈ Cycloalkyl, Thienyl, Phenyl oder zusammen mit dem Phenyl, an das sie gebunden sind, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Chinolyl oder Benzo[1,3]dioxol-5-yl bilden, und
- (c) R11 für H, C₁-C₄ Alkyl oder Halogen steht.

14. Verbindung nach Anspruch 1, die durch die folgende Strukturformel dargestellt wird



und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate und Hydrate hiervon, worin

- (a) R1 für eine unsubstituierte oder substituierte Gruppe steht, die ausgewählt ist aus Aryl, Thiophenyl, Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, Thiophenyl-C₁-C₄-alkyl oder Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, worin diese Gruppe substituiert ist, Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Carboxyl, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkoxy, C₁-C₄ Halogenalkyl, C₁-C₄ Halogenalkoxy, Nitro, Cyano, CHO, Hydroxyl, C₁-C₄ Alkansäure und C(O)NR13R13, worin R13 jeweils unabhängig für H oder C₁-C₄ Alkyl steht,
- (b) R2 für H, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Halogenalkyl oder Phenyl steht,
- (c) V für C, C(OH) oder C(O) steht,
- (d) R3 für C₁-C₄ Alkyl oder C₁-C₄ Halogenalkyl steht,
- (e) R4 für substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Chinolyl oder eine Benzo[1,3]dioxol-5-ylgruppe steht, und
- (f) R5 für H, C₁-C₄ Alkyl oder Aminoalkyl steht.

15. Verbindung nach Anspruch 1, die umfasst

- 2-(2-Methoxyphenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure, saure,
- 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-(2-methoxyphenoxy)-2-methylpropionsäure,
- 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-o-tolyloxypropionsäure,
- 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-o-tolyloxypropionsäure,
- 2-Methyl-3-{4-[2-[5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl]ethoxy]phenyl}-2-o-tolyloxypropionsäure,
- 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-o-tolyloxypropionsäure,
- 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-(3-thiophen-3-ylphenoxypropionsäure,
- 2-(Biphenyl-3-yloxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methylpropionsäureether,
- 2-(3-Chlorphenoxy)-3-{4-[2-(2-cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methylpropionsäure,
- 2-(3-Chlorphenoxy)-2-methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-(1-methylcyclohexyl)oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}propionsäure,
- 3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure,
- (S)-3-{4-[2-(2-Phenyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-phenoxypropionsäure,
- 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-phenoxypropionsäure,
- (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-phenoxypropionsäure,
- 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäure,
- (S)-3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-p-tolyloxypropionsäure,

2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-(chinolin-6-yloxy)propionsäure und 3-{4-[2-(2-Cyclohexyl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-methyl-2-(chinolin-6-yloxy)propionsäure.

16. Verbindung nach Anspruch 15, die 2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-phenoxypropionsäure umfasst.

17. Verbindung nach Anspruch 15 oder 16, die (S)-2-Methyl-3-{4-[2-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}-2-phenoxypropionsäure umfasst.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und zumindest eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 17 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder Hydrat hier-von umfasst.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers durch Therapie oder Diagnose.

20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Diabetes mellitus bei einem Säugер.

21. Verwendung nach Anspruch 20, worin die Verbindung einen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor verstärkt.

22. Verwendung nach Anspruch 21, worin der Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptor ein γ -Rezeptor ist.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, worin die Verbindung die Blutglucosespiegel verringert.

24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 oder eines pharmazeutischen Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention einer kardiovaskulären Erkrankung bei einem Säugern.

25. Verwendung nach Anspruch 24, worin die Verbindung einen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor verstärkt.

26. Verwendung nach Anspruch 25, worin der Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptor ein α -Rezeptor ist.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, worin die Verbindung die Triglyceride bei einem Säugern verringert.

28. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, worin die Verbindung die Lipoproteine niedriger Dichte im Säugern verringert.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, worin die Verbindung die Lipoproteine hoher Dichte bei einem Säugern erhöht.

30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder Hydrats hiervon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prävention von Syndrom X bei einem Säugern.

31. Verwendung nach Anspruch 30, worin die Verbindung einen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor verstärkt.

32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31, worin die Verbindung die Blutglucosespiegel verringert.

33. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31, worin die Verbindung die Serumkonzentration von Triglyceriden beim Säugern verringert.

34. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31, worin die Verbindung die Serumkonzentration von Lipoproteinen niedriger Dichte beim Säugern verringert.

35. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31, worin die Verbindung die Serumkonzentration von Lipoproteinen hoher Dichte bei einem Säugling erhöht.

36. Verbindung zur Verwendung bei der Therapie für eine Störung, die durch einen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor moduliert wird, worin die Verbindung oder das pharmazeutisch annehmbare Salz, Solvat oder Hydrat hiervon eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 ist.

37. Verwendung einer Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Zustands, der durch einen Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor moduliert wird, worin die Verbindung oder das pharmazeutisch annehmbare Salz, Solvat oder Hydrat hiervon eine Verbindung der Ansprüche 1 bis 17 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen