



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341476

(13) B1

NORGE

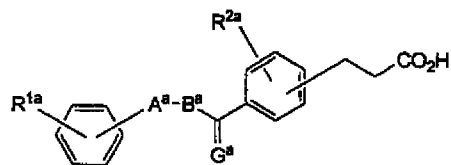
(51) Int Cl.

C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20084856	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.04.18 PCT/JP2007/058899
(22)	Inng.dag	2008.11.18	(85)	Videreføringsdag	2008.11.18
(24)	Løpedag	2007.04.18	(30)	Prioritet	2006.04.18, JP, 2006-114561
(41)	Alm.tilgj	2008.12.29			
(45)	Meddelt	2017.11.27			
(73)	Innehaver	Nippon Chemiphar Co Ltd, 2-3, Iwamoto-cho 2-chome, Chiyoda-ku, JP-101-0032 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Shogo Sakuma, 1-26-9-504, Ho, JP-342-0041 YOSHIKAWA-SHI, SAITAMA, Japan Nobutaka Mochiduki, 1-30-238, Abiko, JP-270-1166 ABIKO-SHI, CHIBA, Japan Rie Takahashi, 1-170-142B, Hikokawado, JP-341-0005 MISATO-SHI, SAITAMA, Japan Tomio Yamakawa, 2-23-2, Midoridai, JP-277-0884 KASHIWA-SHI, CHIBA, Japan Seiichiro Masui, 4-6-21, Nakaduma, JP-362-0072 AGEO-SHI, SAITAMA, Japan Masatoshi Ushioda, 3-29-4-201, Musashidai, JP-183-0042 FUCHU-SHI, TOKYO, Japan			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Aktiveringsmiddel for proksisomproliferatoraktivert reseptor ?			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1371650 A1 WO 03016291 A WO 0100603 A1 WO 2004063184 A1			
(57)	Sammen drag				

En forbindelse representert ved følgende generelle formel (II) eller et salt derav anvendes som en aktivator av PPAR5 hvori G^a er CH_2 eller lignende; A^a er tiazol, oksazol eller tiofen, som kan ha en substituent slik som C1- β alkyl, Ci.g alkoksy, halogen, d-s alkyl substituert med halogen eller lignende; B^a er en C i-s alkyl en eller C2- β alkenylenkjede; og hver av R^{1a} og R^{2a} er uavhengig hydrogen, Ci- β alkyl, Cl.g alkoksy, halogen, Ci-s substituert med halogen eller lignende.



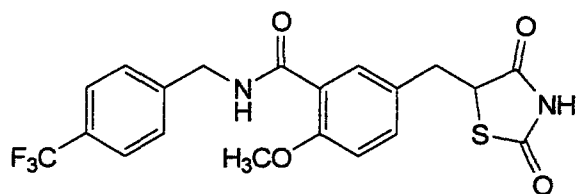
Foreliggende oppfinnelse angår en aktivator av peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR) og anvendelser i fremgangsmåter for behandling og/eller profylakse.

Som aktivatoren av peroksisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR), har tre undertyper, nemlig PPAR α , PPAR γ og PPAR δ blitt identifisert (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, s. 7335-7359, 1994).

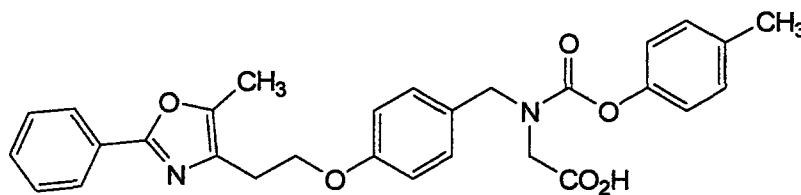
Forskjellige forbindelser har blitt rapportert med hensyn til funksjoner med å aktivere transkripsjon av PPAR-undertypene, redusere blodsukkernivå eller forbedre metabolisme av lipid. For eksempel, GW-590735 (GSK), KRP-101 (Kyorin) og NS-220 (Roche-Nippon Shinyaku) har blitt rapportert som en selektiv α -agonist som funksjonen med å forbedre metabolisme av lipid (J. Pharmacol. Exp. Ther. 309(3): 970, juni 2001).

Andre midler har en funksjon som en dualagonist for PPAR γ og PPAR α . For eksempel er TZD (tiazolidindion) derivater slike som KRP-297 (Kyorin) og andre slike som muraglitazar (BMS) og tesaglitazar (AstraZeneca), som er vist nedenfor, blitt kjent som midler som har den funksjonen. Forbindelser har blitt utviklet som midler for behandling av diabetes som har en hovedfunksjon for PPAR α . Derfor er det rapportert at forbindelsene ikke har en sterk funksjon for PPAR γ .

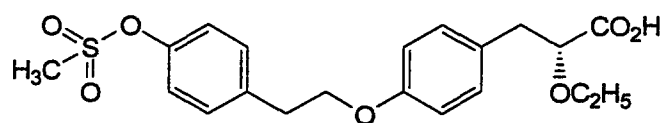
20



KRP-297 (Kvorin)

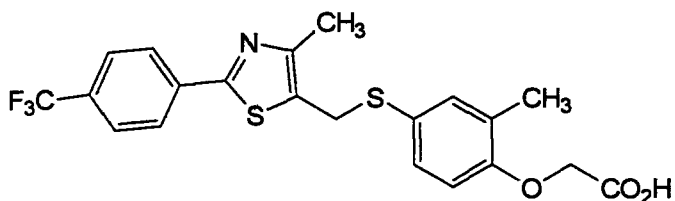


Muraglitazar (BMS)



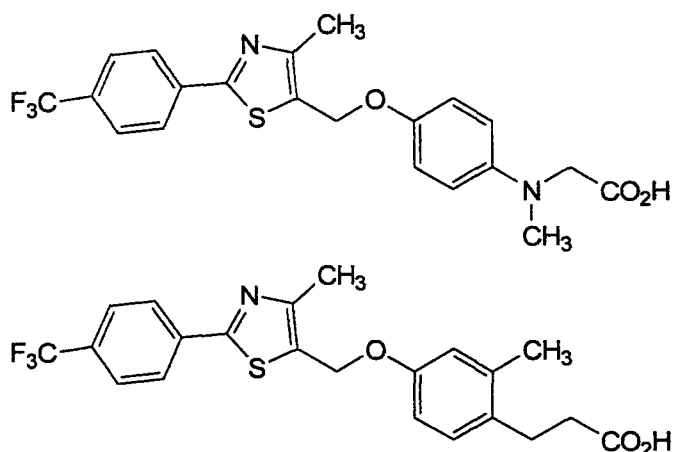
Tesaglitazar (AstraZeneca)

Som en selektiv agonist for PPAR δ , er GW-501516 (GSK) som har følgende formel av fenoksyeddiksyreotypen kjent. WO 01/00603 og "Bioorg. Med. Chem. Lett." 13 (2003) 1517-1521, rapporterer at forbindelsen har blitt utviklet som en agonist for å forbedre metabolisme av lipid.



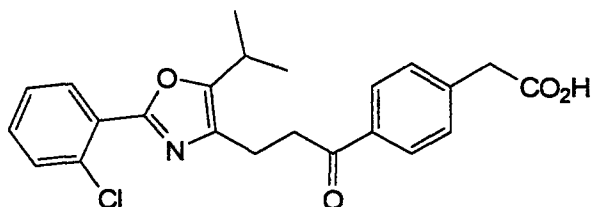
5

WO 01/00603 beskriver ytterligere følgende forbindelser av fenylglycintype og fenylpropionsyretype.



10

Foreliggende oppfinnelse har inngitt WO 02/076957 med tilsvarende søknad i EPO; EP 1 371 650, som beskriver at følgende forbindelse av fenyleddiksyretype har en funksjon med å aktivere transkripsjon av PPAR δ .



15

Foreliggende oppfinnere har videre inngitt WO 03/016291, som beskriver at en forbindelse av substituert fenoksyeddiksyretype også har en svært god funksjon når det gjelder aktivering av transkripsjon av PPAR δ .

WO 04/063184 har nylig beskrevet en forbindelse av fenylpropionsyretype som har tiofen i dens formel som en PPAR-modulator.

- 5 "Bioorg. Med. Chem. Lett." (2003) 1517-1521 beskriver at aktiveringsfunksjonen til fenylpropionsyretypen for PPAR δ er ca. 30 ganger svakere enn funksjonen med fenoksyeddiksyretypen.

- 10 WO 01/00603 og "Biororg. Med. Chem. Lett", 13 (2003) 1517-1521 beskriver ingenting med hensyn til en medisinsk effekt av fenylglycintypen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er forskjellig fra de ovenfor nevnte forbindelsene, slik som GW-501516. De ovenfor nevnte dokumentene beskriver ingenting med hensyn til forbindelsene.

15

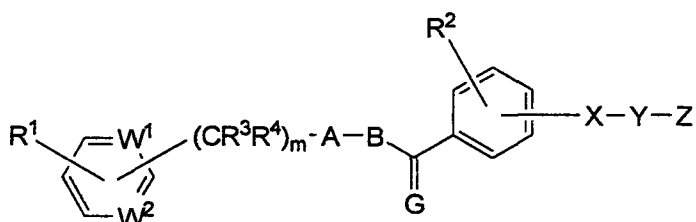
Et formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe forbindelser som har en funksjon med å aktivere peroksisomproliferatoraktivert reseptor.

- 20 Foreliggende oppfinnere har studert og funnet at forbindelser av fenylpropionsyretypen uventet har en svært god funksjon når det gjelder å aktivere peroksisomproliferatoraktivert reseptor δ , som er forskjellig fra beskrivelsene i "Bioorg. Med. Chem. Lett.", 13 (2003) 1517-1521. Foreliggende oppfinnelse har blitt fullført basert på dette funnet.

- 25 Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som definert i de medfølgende kravene eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Det er også beskrevet en forbindelse som har følgende formel (I) eller et salt derav:

(I)



- 30 hvori hver av W¹ og W² uavhengig er CH eller nitrogen;
 X er NR⁵ eller CR⁶R⁷, hvori R⁵ er hydrofgen, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med C₁₋₈ alkoksi, cykloalkyl med treleddet til syvleddet

ring; C₁₋₈ alkyl substituert med cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring, C₁₋₈ alkyl substituert med feny, C₂₋₈ acyl, eller C₂₋₈ alkenyl, og hver av R⁶ og R⁷ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₈ alkyl;

Y er -(CR⁸R⁹)_n-, hvor hver av R⁸ og R⁹ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₈ alkyl, og n er 1
5 til 4; eller

X og Y kombineres for å danne -CR¹⁰=CR¹¹- eller etynylen, hvori hver av R¹⁰ og R¹¹ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₈ alkyl;

Z er karboksyl eller tetrazolyl;

G er O, S eller CR¹²R¹³, hvori hver av R¹² og R¹³ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₈
10 alkyl;

A er en femleddet heterocyklisk ring valgt fra gruppen som består av tiazol, oksazol, imidazol, pyrazol, tiofen, furan og pyrrol, som kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen,
15 hydroksyl, nitro, C₂₋₈ acyl, C₆₋₁₀ aryl og en femleddet eller seksleddet heterocyklisk gruppe;

B er en C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl eller C₂₋₈ alkynylkjede, hvori kjeden kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈ alkyl, cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring, C₁₋₈ alkoksy og halogen;

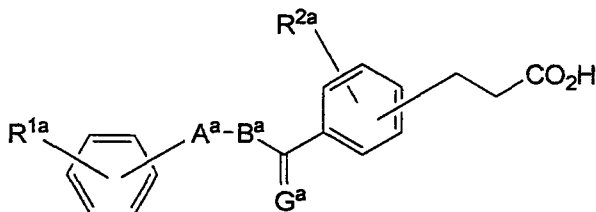
20 hver av R¹ og R² er uavhengig hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro, C₂₋₈ acyl, C₆₋₁₀ aryl eller en femleddet eller seksleddet heterocyklisk gruppe;

hver av R³ og R⁴ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₈ alkyl; og

25 m er et heltall 0 til 3.

Det er også beskrevet en forbindelse som har følgende formel (II) eller et salt derav:

(II)



hvor G^a er O, S eller CH₂;

30 A^a er femleddet heterocyklisk ring valgt fra gruppen som består av tiazol, oksazol og tiofen, som kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈

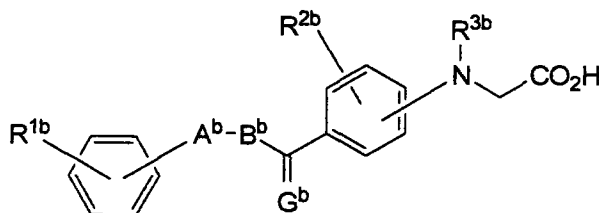
alkyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro og C₂₋₈ acyl;

B^a er en C₁₋₈ alkylen eller C₂₋₈ alkenylenkjede; og

- hver av R^{1a} og R^{2a} er uavhengig hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro, eller C₂₋₈ acyl.

Det er også beskrevet en forbindelse som har følgende formel (III) eller et salt derav:

(III)



- 10 hvori G^b er O, S eller CH₂;

A^b er en femleddet heterocyklisk ring valgt fra gruppen som består av tiazol, oksazol og tiofen, som kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro og C₂₋₈ acyl;

- 15 B^b er en C₁₋₈ alkylen eller C₂₋₈ alkenylenkjede;

hver av R^{1b} og R^{2b} er uavhengig hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substituert med halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro eller C₂₋₈ acyl; og

R^{3b} er hydrogen eller C₁₋₈ alkyl.

20

Foreliggende oppfinnelse angår en aktivator av peroksisomproliferatoraktivert reseptor δ som inneholder som en effektiv komponent en forbindelse som angitt i de medfølgende krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 25 Oppfinnelsen angår videre forbindelsene som definert i de medfølgende krav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller profylakse av en sykdom mediert av peroksisomproliferatoraktivert reseptor δ, slik som dyslipidemi, metabolittisk syndrom, fedme som inkluderer internorganfetttype, aterosklerose eller sykdom assosiert dermed, eller diabetes.

30

Foreliggende oppfinnelse er beskrevet nedenfor i mer detalj.

6

I formel (I) kan $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A, og en substituent til C_{1-8} alkylene, C_{2-8} alkenylen eller C_{2-8} alkynylenkjeden representert ved B være C_{1-8} alkyl. Eksempler på C_{1-8} alkylet inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl og heksyl.

R^1, R^2, R^5 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{2-8} alkenyl. Eksempler på C_{2-8} alkenyl inkluderer vinyl og allyl.

10 R^1, R^2 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{2-8} alkynyl. Eksempler på C_{2-8} alkynyl inkluderer propargyl.

R^1, R^2 , en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A og en substituent til C_{1-8} alkylene, C_{2-8} alkenylen eller C_{2-8} alkynylenkjeden representert ved B kan være C_{1-8} alkoksy. Eksempler på C_{1-8} alkoksy inkluderer metoksy, etoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, t-butoksy, pentyloksy og heksyloksy.

20 R^1, R^2 , en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A og en substituent til C_{1-8} alkylene, C_{2-8} alkenylen eller C_{2-8} alkynylenkjeden representert ved B kan være halogen. Eksempler på halogenet inkluderer fluor, klor og brom.

R^1, R^2, R^5 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{1-8} alkyl substituert med halogen. Eksempler på C_{1-8} alkyl substituert med halogen inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl og t-butyl som er substituert med 1-3 halogener slike slik fluor, klor og brom. Foretrukket er trifluormetyl, klormetyl, 2-kloretyl, 2-brometyl og 2-fluoretyl.

30 R^1, R^2 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{1-8} alkoksy substituert med halogen. Eksempler på C_{1-8} alkoksy substituert med halogen inkluderer metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy og t-butoksy som er substituert med 1-3 halogenatomer slik som fluoratom, kloratom eller bromatom. Foretrukket er trifluormetoksy, klormetoksy, 2-kloretoksy, 2-brometoksy og 2-fluoretoksy.

35 R^1, R^2, R^5 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{2-8} acyl. Eksempler på C_{2-8} acyl inkluderer acyl og propionyl.

R^1 , R^2 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være C_{6-10} aryl. Eksempler på C_{6-10} aryl inkluderer fenyl.

5 R^1 , R^2 og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A kan være en femleddet eller seksleddet heterocyklisk gruppe. Eksempler på den femleddede eller seksleddede heterocykliske ringen inkluderer pyridyl.

10 R^5 kan være C_{1-8} alkyl substituert med C_{1-8} alkoksy. Eksempler på C_{1-8} alkyl substituert med C_{1-8} alkoksy inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl og heksyl som er substituert med metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, t-butoksy, pentyloksy eller heksyloksy.

15 R^5 kan være cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring. Eksempler på cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring inkluderer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

20 R^5 kan være C_{1-8} alkyl substituert med cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring. Eksempler på C_{1-8} alkyl substituert med cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl og heksyl som er substituert med cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cykloheksyl.

R^5 kan være C_{1-8} alkyl substituert med fenyl. Eksempler på C_{1-8} alkyl substituert med fenyl inkluderer benzyl og fenetyl.

25 En substituent til C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen eller C_{2-8} alkynylenkjeden representert ved B kan være cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring. Eksempler på cykloalkyl med treleddet til syvleddet ring inkluderer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

30 I formel (II), kan R^{1a} , R^{2a} og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert A^a være C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halogen, C_{1-8} alkyl substituert med halogen, C_{1-8} alkoksy substituert med halogen og C_{2-8} acyl. Eksempler på dem er de samme som eksemplene på R^1 , R^2 og substituenten til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A i formel (I).

35 I formel (III), kan R^{1b} , R^{2b} og en substituent til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A^b være C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halogen, C_{1-8} alkyl substituert med

8

halogen, C₁₋₈ alkoksy substituert med halogen, og C₂₋₈ acyl. Eksempler på dem er de samme som eksemplene på R¹, R² og substituenten til den femleddede heterocykliske ringen representert ved A i formel (I).

- 5 I formel (III), kan R^{3b} være C₁₋₈ alkyl. Eksempler er de samme som eksemplene på R⁵ i formel (I).

Hver av R¹, R² i formel (I), R^{1a}, R^{2a} i formel (II), R^{1b} og R^{2b} i formel (III), kan være en til tre grupper bundet til ringene, slik som benzenring. De to eller tre gruppene kan være
10 forskjellige fra hverandre.

Forbindelsene vist nedenfor er også beskrevet heri.

- (1) En forbindelse som har formelen (I) eller et salt derav, hvori hver av W¹ og W² er
15 CH.
- (2) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i (1), eller et salt derav, hvori X er CR⁶R⁷.
- 20 (3) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i (1), eller et salt derav, hvori X er CH₂.
- (4) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i (1), eller et salt derav, hvori X er NR⁵.
- 25 (5) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i (1), eller et salt derav, hvori X er NH.
- (6) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i (1), eller et salt derav, hvori X er NR⁵ og R⁵ er C₁₋₈ alkyl.
30
- (7) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i en av (1) til (6), eller et salt derav, hvori Y er CH₂.
- 35 (8) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse definert i en av (1) til (7), eller et salt derav, hvori Z er karboksyl.

(9) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (8), eller et salt derav, hvori G er O.

5 (10) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (9), eller et salt derav, hvori A er tiazol, som kan være substitueret med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substitueret med halogen, C₁₋₈ alkoksy substitueret med halogen, hydroksyl, nitro, C₂₋₈ acyl, C₆₋₁₀ aryl og en femleddet eller seksleddet heterocyklisk gruppe.

10

(11) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (10), eller et salt derav, hvori B er etylenkjede.

15 (12) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (11), eller et salt derav, hvori hver av R¹ og R² uavhengig er hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substitueret med halogen eller C₁₋₈ alkoksy substitueret med halogen.

20 (13) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (11), eller et salt derav, hvori hver av R¹ og R² er uavhengig hydrogen, C₁₋₈ alkyl, halogen eller C₁₋₈ alkyl substitueret med halogen.

(14) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (13), eller et salt derav, hvori hver av R³ og R⁴ er hydrogen.

25

(15) En forbindelse som har formelen (I), et salt derav, en forbindelse defineret i en av (1) til (14), eller et salt derav, hvori m er 0.

(16) En forbindelse som har formelen (II) eller et salt derav, hvori G^a er O.

30

(17) En forbindelse som har formelen (II), et salt derav, en forbindelse defineret i (16), eller et salt derav, hvori A^a er tiazol, som kan være substitueret med en substituent valgt fra gruppen som består av C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, halogen, C₁₋₈ alkyl substitueret med halogen, C₁₋₈ alkoksy substitueret med halogen, hydroksyl, nitro og C₂₋₈ acyl.

35

(18) En forbindelse som har formelen (II), et salt derav, en forbindelse defineret i (16) eller (17), eller et salt derav, hvori B^a er etylenkjede.

(19) En forbindelse som har formelen (II), et salt derav, en forbindelse definert i en av (16) til (18), eller et salt derav, hvori hver av R^{1a} og R^{2a} er uavhengig hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halogen, C_{1-8} alkyl substituert med halogen eller C_{1-8} alkoksy
5 substituert med halogen.

(20) En forbindelse som har formelen (III) eller et salt derav, hvori G^b er O.

(21) En forbindelse som har formelen (III), et salt derav, en forbindelse definert i (20),
10 eller et salt derav, hvori A^b er tiazol, som kan være substituert med en substituent valgt fra gruppen som består av C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halogen, C_{1-8} alkyl substituert med halogen, C_{1-8} alkoksy substituert med halogen, hydroksyl, nitro og C_{2-8} acyl.

(22) En forbindelse som har formelen (III), et salt derav, en forbindelse definert i (20)
15 eller (21), eller et salt derav, hvori B^b er etylenkjede.

(23) En forbindelse som har formelen (III), et salt derav, en forbindelse definert i en av (20) til (22), eller et salt derav, hvori hver av R^{1b} og R^{2b} er uavhengig hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halogen, C_{1-8} alkyl substituert med halogen eller C_{1-8} alkoksy
20 substituert med halogen.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan være tilstede i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på saltet inkluderer et alkalimetallsalt, slik som natriumsalt, kaliumsalt og litiumsalt.

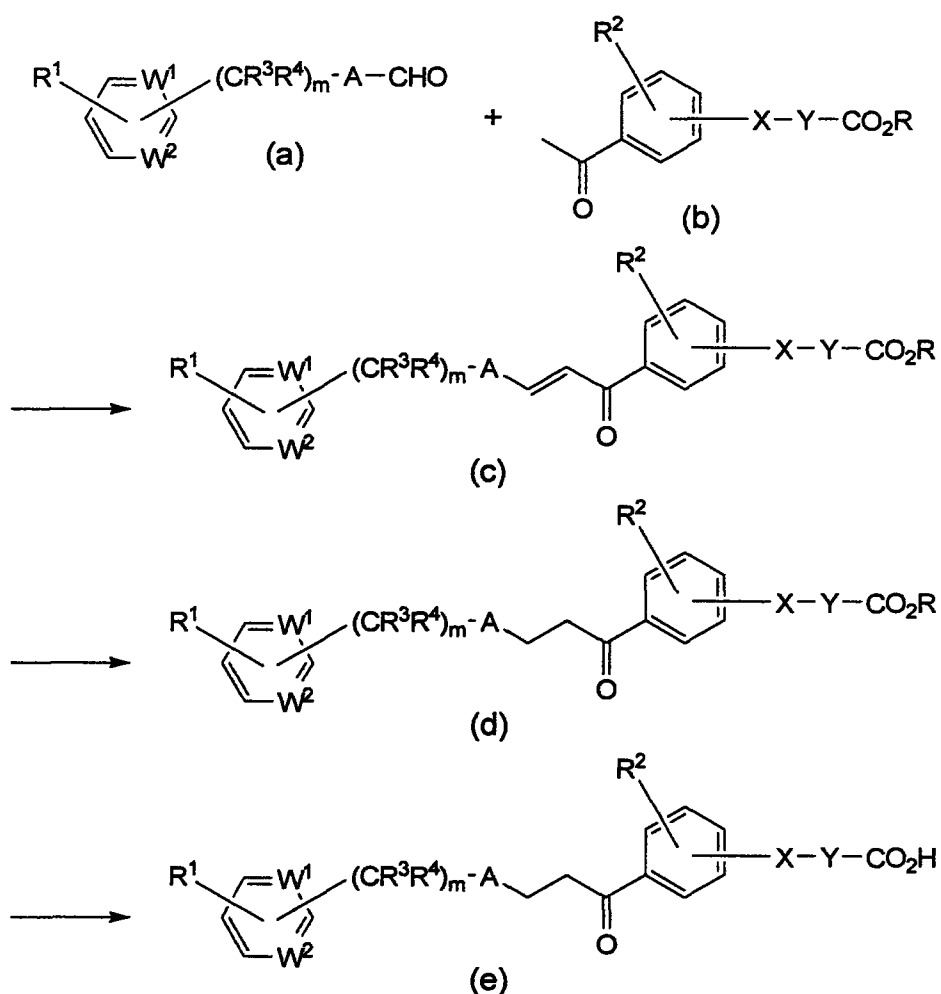
25

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan også være tilstede i form av en optisk isomer slik som enantiomerisk eller rasemisk type, eller en geometrisk isomer slik som cis eller trans. Disse isomerene er inkludert innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

30 Fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelsen med formel (I) er beskrevet nedenfor.

Syntesefremgangsmåte 1 (hvor G er O, B er etylen og Z er karboksyl)

11



I formelene er R lavere alkyl og hver av W^1 , W^2 , X, Y, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m er beskrevet ovenfor.

5

Forbindelsen med formel (c) kan fremstilles ved omsetning av aldehydet med formel (a) med acetofenonderivatet med formel (b) under nærvær av en base slik som natriummetoksid eller natriumetoksid i et inert løsemiddel slik som THF, metanol eller etanol.

10

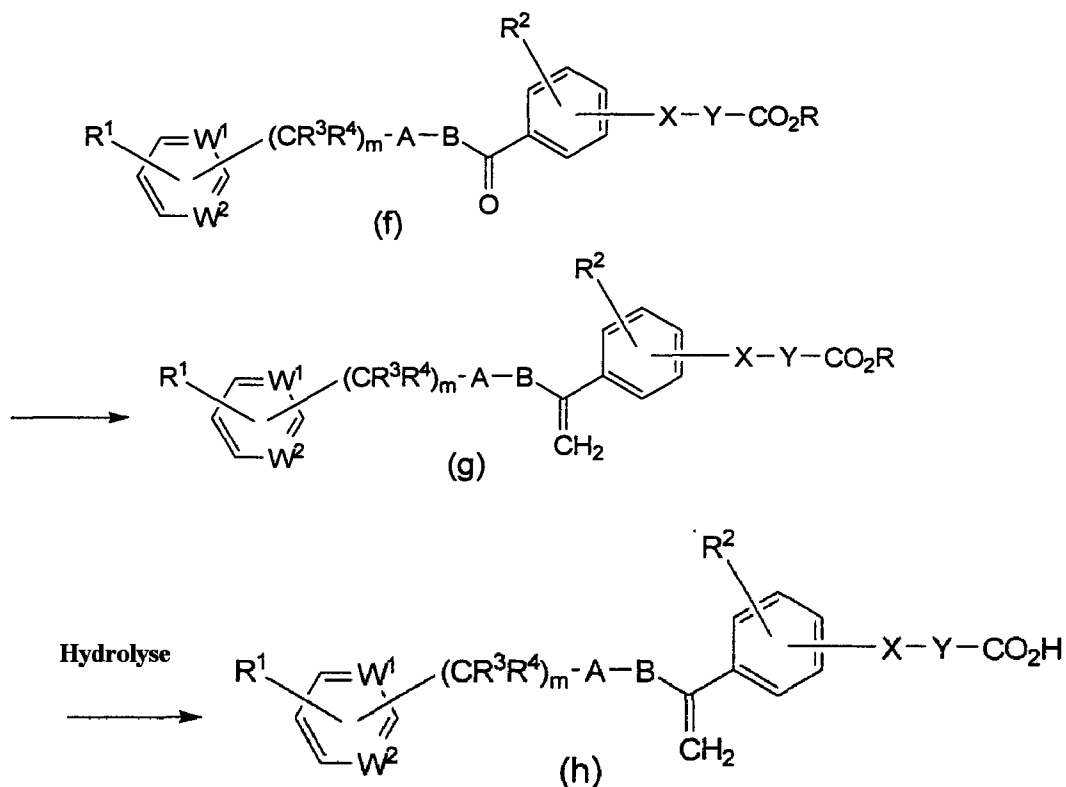
En katalytisk hydrogenreduksjonsreaksjon med den oppnådde forbindelsen med formel (c) utføres under nærvær av palladiumaktivert karbon i et inert løsemiddel slik som THF eller metanol for å oppnå en ester med formelen (d). En hydrolyttisk reaksjon med esteren med formel (d) utføres under nærvær av litiumhydroksid eller lignende for å

15

oppnå forbindelsen med formel (e) ifølge oppfinnelsen.

I tilfelle $X-Y-CO_2H$ er propionsyre, kan en akrylsyreester anvendes som forbindelsen med formel (b). I dette tilfellet, blir akrylsyreesteren redusert til propionsyreesteren ved trinnet med å redusere formel (c) for å oppnå formel (d).

5 Syntesefremgangsmåte 2 (hvor G er CH_2 , og Z er karboksyl)

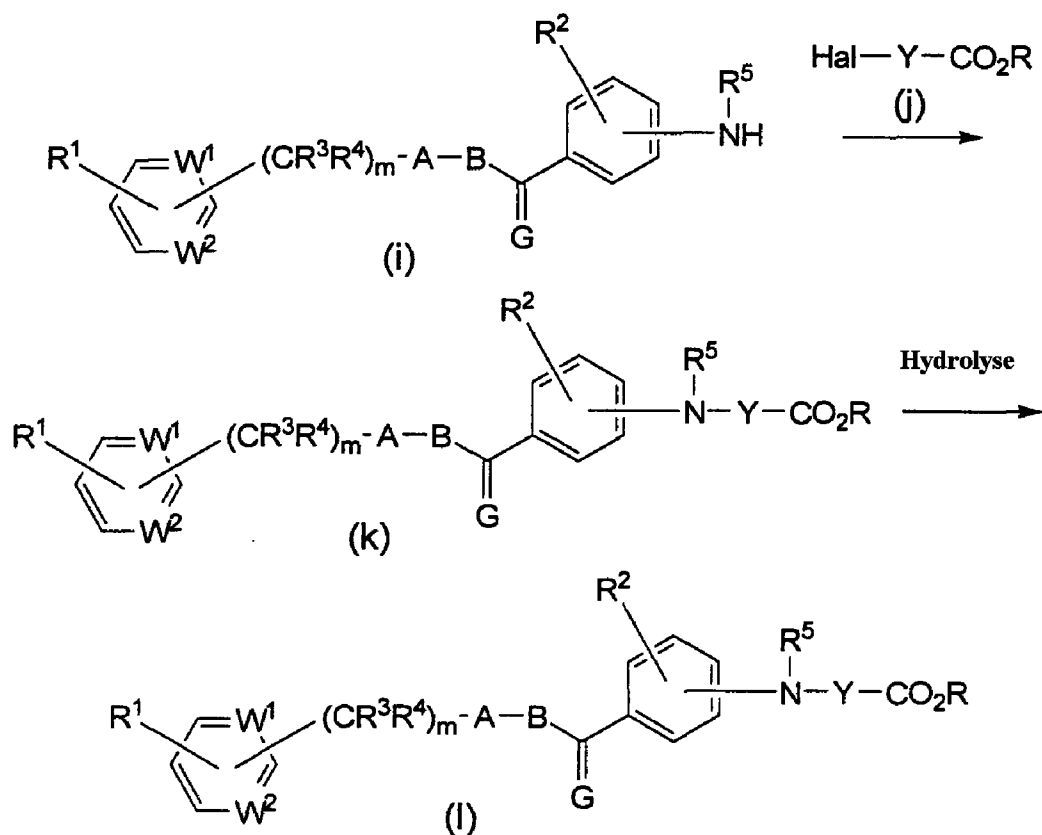


I formlene er R lavere alkyl, og hver av W^1 , W^2 , X , Y , A , B , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m er
 10 beskrevet ovenfor.

Esteren med formel (g) kan fremstilles ved omsetning av ketonet med formelen (f) med metyltrifenylfosfoniumbromid, natriumamid i et inert løsemiddel slik som THF. En hydrolyttisk reaksjon med esterens med formel (g) utføres under nærvær av
 15 litiumhydroksid for å oppnå forbindelsen med formel (h).

Syntesefremgangsmåte 3 (hvor X er NR^5 og Z er karboksyl)

13

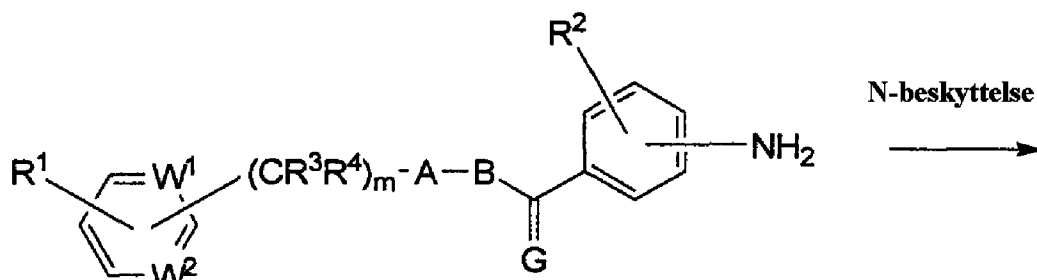


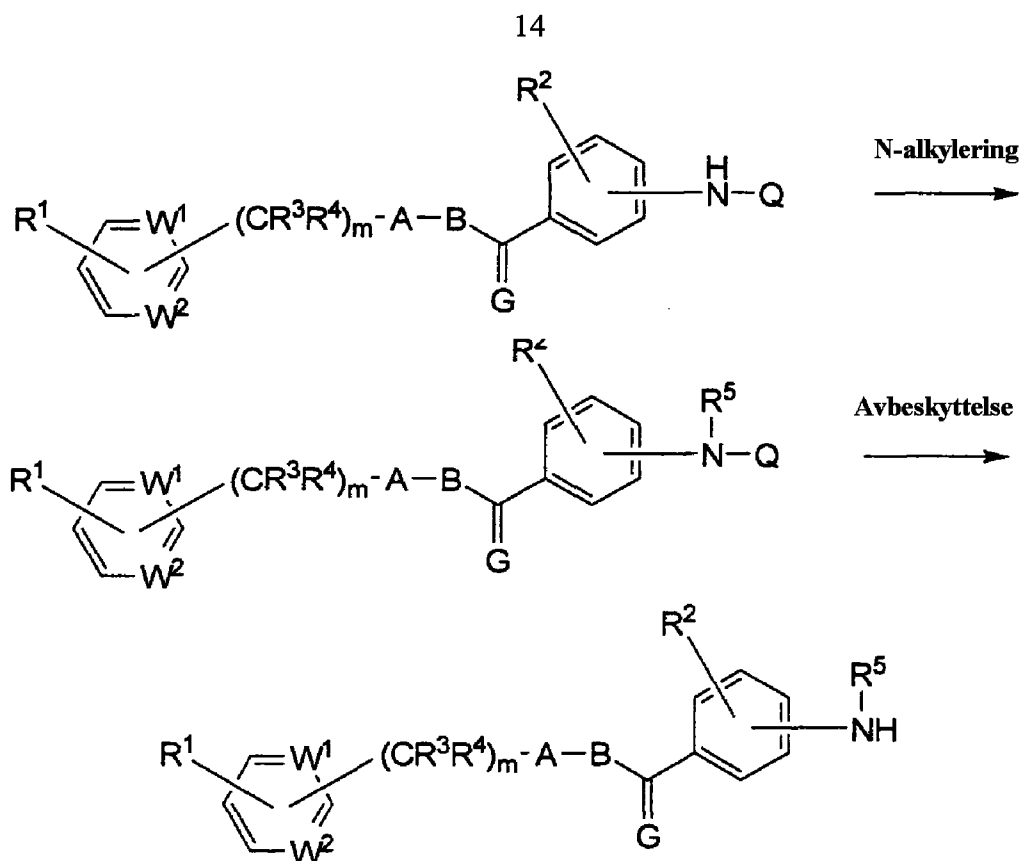
I formlene er R lavere alkyl, hal er halogen, og hver av W^1 , W^2 , Y, A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og m er som beskrevet ovenfor.

5

Esteren med formel (k) kan fremstilles ved omsetning av aminet med formel (i) med den alifatiske esteren med formel (j). En hydrolytisk reaksjon med esteren med formel (k) utføres for å oppnå forbindelsen (l).

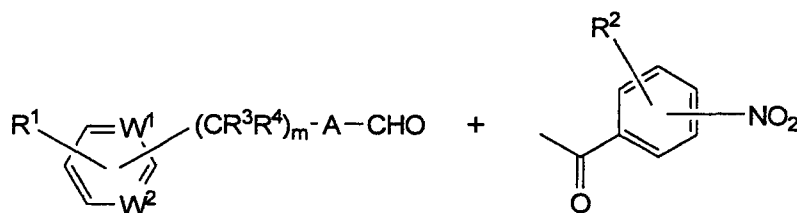
- 10 Aminet med formel (i) som utgangsmateriale, hvori R^5 er alkyl, kan fremstilles i henhold til følgende reaksjon.



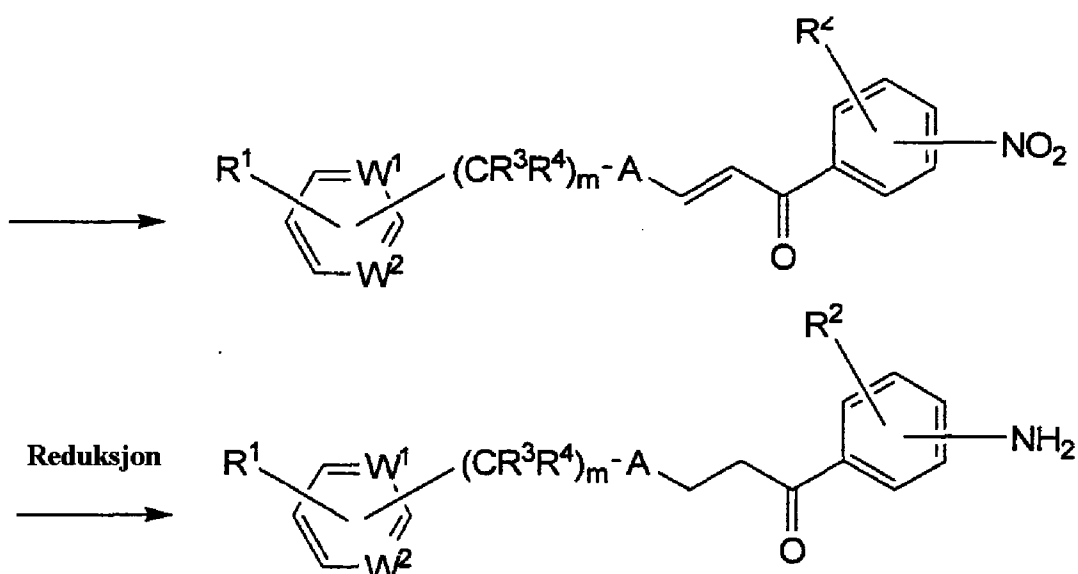


I formlene er R^5 alkyl, Q er en beskyttende gruppe for o-nitrobenzensulfonyl eller lignende og hver av W^1 , W^2 , A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m er som beskrevet ovenfor.

Aminet med formel (i) som utgangsmateriale, hvori R^5 er H kan fremstilles i henhold til følgende reaksjon.



15



I formlene er hver av W^1 , W^2 , A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og m som beskrevet ovenfor.

- 5 Forbindelsen med formel (I), (II) eller (III) kan fremstilles med referanse til de ovenfor nevnte syntesefremgangsmåtene, de ovenfor nevnte eksemplene og det ovenfor nevnte patentet eller kjente dokumenter.

De farmakologiske effektene ifølge oppfinnelsen er beskrevet nedenfor.

10

Den PPAR-aktiverende effekten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved følgende fremgangsmåte:

Et reseptorekspresjonsplasmid (pSG5-GAL4-hPPAR α eller γ eller δ (LBD)), et luciferaseekspresjonsplasmid (MH100x4-TK-Luc), og et β -

- 15 galaktosidaseekspresjonsplasmid (pCMX- β -GAL) transfekteres over i CV-1-celler (ATCC) (S.A. Kliewer, et al. (1992) Nature, 358:771-774). Etter genoverføring er utført ved anvendelse av et lipofeksjonsreagens (Lipofectamine 2000, Invitrogen), blir det inkubert i ca. 40 timer under nærvær av en forbindelse som skal testes.

Luciferaseaktiviteten og β -GAL-aktiviteten måles på de løselige cellene.

20

Luciferaseaktiviteten kalibreres med β -GAL-aktiviteten. En relativ ligandaktivitet beregnes under betingelsene hvor luciferaseaktiviteten til cellene behandles med GW-590735 for PPAR α , rosiglitazon for PPAR γ eller GW-501516 for PPAR δ settes til 100% for å bestemme EC₅₀ (se nedenfor nevnte eksempler 14 og 15).

25

Til forskjell fra beskrivelsen i "Bioorg. Med. Chem. Lett." 13 (2003) 1517-1521, hvor aktiveringsfunksjonen til fenypropionsyretypen for PPAR δ er klart, viser forbindelsene ifølge oppfinnelsen en svært god aktiveringseffekt for transkripsjon av PPAR δ , slik det er vist i tabellene 38 og 39. Slik det er beskrevet ovenfor, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen sterke PPAR δ -agonister.

Et medikament av PPAR δ -agonist ifølge oppfinnelsen er effektivt for behandling eller profylakse av tilstander mediert av PPAR δ . Sykdommen inkluderer hyperlipidemi, dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, HDL-hypokolesterolemi, LDL-hyperkolesterolemi og/eller HDL-ikke-kolesterolemi, LDL-hyperproteinemi, dyslipoproteinemi, apolipoprotein A-I hypoproteinemi, aterosklerose, sykdom med arterial sklerose, sykdom vedrørende kardiovaskulære systemer, cerebrovaskulær sykdom, perifer sirkulatorisk sykdom, metabolittisk syndrom, syndrom X, fedme som inkluderer indre organfetttype, diabetes, hyperglykemi, insulinresistens, svekket glukosetoleranse, hyperinsulinemi, diabetisk komplikasjon, hjerteinfarkt, kardiomyopati, hypertensjon, fettlever, ikke-alkoholfetthepatitt, trombose, Alzheimer's sykdom, neurodegenerativ sykdom, demyelinerende sykdom, multipel sklerose, adrenal leukodystrofi, dermatitt, psoriasis, akne, hudaldring, trikosi, inflammasjon, artritt, astma, hypersensitivt tarmsyndrom, ulcerativ kolitt, Crohn's sykdom, pankreatitt eller kreft som inkluderer kolonkreft, tykktarmkreft, hudkreft, kreft i brystet, karcinom i prostata, eggstokkreft og lungekreft.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan administreres til mennesker ved vanlige administrasjonsmetoder slik som oral administrasjon eller parenteral administrasjon.

Forbindelsen kan granuleres på vanlig måte for fremstilling av farmasøytiske midler. For eksempel kan forbindelsen prosesseres for å gi pellets, granul, pulver, kapsel, suspensjon, injeksjon, stikkpille og lignende.

For fremstilling av disse farmasøytiske midlene kan vanlige additiver slike som vehikler, disintegratorer, bindemidler, smøremidler, farvestoffer og fortynningsmidler anvendes. Som vehiklene kan laktose, D-mannitol, krystallinsk cellulose og glukose nevnes. Videre kan det nevnes stivelse og karboksymetylcellulose kalsium (CMC-Ca) som disintegratorer, magnesiumstearat og talkum som smøremidler og hydroksypropylcellulose (HPC), gelatin og polyvinylpyrrolidon (PVP) som bindemidler.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan administreres til et voksent menneske generelt i en mengde på 0,1 mg til 100 mg pr. dag ved parenteral administrasjon og 1 mg til 2 000 mg pr. dag ved oral administrasjon. Doseringen kan justeres med hensyn til alder og tilstand til pasienten.

5

Oppfinnelsen blir ytterligere beskrevet ved følgende ikke-begrensede eksempler.

Eksempler

10 Eksempel 1

3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)thiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

(1) 4-heksyl-2-(4-metylfenyl)thiazol-5-karboaldehyd

[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)thiazol-5-yl]metanol (500 mg, 1,727 mmol) løses i vannfri metylenklorid (6 ml). Molekylsikt (3Å pulver, 890 mg) og pyridiniumklorokromat (745
15 mg, 3,455 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved romtemperatur i 30 minutter. Dietyleter (20 ml) og silikagel (Wako-gel, C-300HG, 2 g) tilsettes til blandingen. Den resulterende blandingen røres ytterligere ved romtemperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom glassfilter. Resten vaskes med dietyleter. Løsemidlet fjernes fra det oppnådde filtratet under redusert trykk. Den
20 oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etyl (8:1, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (346 mg) som et hvitt krystallinsk produkt (utbytte 70%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,89 (3H, t, J=7Hz), 1,3-1,4 (6H), 1,8-1,9 (2H, m),
2,41 (3H, s), 3,09 (2H, t, J=7Hz), 7,27 (2H, d, J=8Hz), 7,90 (2H, d, J=8Hz), 10,08 (1H,
25 s).

(2) Metyl 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)-2-brompropionat

1-(4-amino-3-metylfenyl)etanon (1,70 g, 11,39 mmol) løses i metanol (15 ml) - aceton (38 ml). Løsningen avkjøles til 0°C. 48% hydrobromsyre (5,15 ml, 45,56 mmol) blir
30 dråpevis tilsatt til løsningen i løpet av 1 minutt. En løsning av natriumnitritt (943 mg, 13,67 mmol) i vann (1,8 ml) blir ytterligere tilsatt til løsningen. Blandingen røres ved samme temperatur i 30 minutter. Blandingen blir stående ved romtemperatur. Metylakrylat (7,23 ml, 80,30 mmol) og kobber(I)oksid (117 mg) tilsettes til blandingen. Den resulterende blandingen røres ved 40°C i 30 minutter. Løsemidlet fjernes under
35 redusert trykk. Iskaldt vann (150 ml) tilsettes til resten. Blandingen nøytraliseres med amoniakkvann og ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med mettet

saltvann og tørkes over vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk som gir den ønskede forbindelsen (2,79 g) som en brun olje (utbytte 82%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,41$ (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,33 (1H, dd, $J=7,15\text{Hz}$), 3,52 (1H, dd, $J=7,15\text{Hz}$), 3,74 (3H, s), 4,43 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,2-7,9 (3H, m).

5

(3) 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)akrylsyre

Det oppnådde metyl 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)-2-brompropionatet (2,79 g, 9,33 mmol) løses i metanol (80 ml). Løsningen avkjøles til 5°C . Natriummetoksid (1,51 g, 27,98 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved romtemperatur i 20 minutter.

10 Reflukseres i 1 time, avkjøles til romtemperatur og surgjøres med 1N saltsyre. Vann (50 ml) tilsettes til blandingen. Blandingen ekstraheres med kloroform. Det organiske sjiktet tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk som gir 657 mg av den ønskede forbindelsen som gult krystallinsk produkt (utbytte 34%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,49$ (3H, s), 2,59 (3H, s), 6,49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,73
15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,8-7,9 (3H, m), 7,97 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

(4) Metyl 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)akrylat

Den oppnådde 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)akrylsyren (657 mg, 3,22 mmol) løses i metanol (20 ml). Konsentrert svovelsyre (250 μl) tilsettes til løsningen. Blandingen
20 refluxeres i 2 timer, og avkjøles til romtemperatur. Vann (50 ml) tilsettes til løsningen. Metanol fjernes under redusert trykk. Løsningen ekstraheres med etylacetat, vaskes med mettet vandig natriumbikarbonatløsning og mettet saltvann. Det organiske sjiktet tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (9:1,
25 volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (665 mg) som gult krystallinsk produkt (utbytte 95%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2,49$ (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,7-7,8 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

30 (5) Metyl 3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)thiazol-5-yl]propenoyl]-2-metylfenyl]akrylat

Det oppnådde metyl 3-(4-acetyl-2-metylfenyl)akrylatet (200 mg, 0,916 mmol) løses i vannfri tetrahydrofuran (1 ml) under nitrogenatmosfære. Molekylsikt (3Å pulver, 200 mg) tilsettes til løsningen. 0,5M løsning av natriummetoksid i metanol (1,83 ml, 0,916
35 mmol) tilsettes til løsningen avkjølt med is under røring. Blandingen røres ved samme temperatur i 10 minutter. En løsning (1 ml) av 4-heksyl-2-(4-metylfenyl)thiazol-5-karboaldehyd oppnådd i (1) i eksempel 1 (132 mg, 0,458 mmol) i vannfri

tetrahydrofuran ble sakte tilsatt til blandingen. Den resulterende blandingen røres med avkjøling med is i 3 timer. Det organiske sjiktet tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Resten rekrystalliseres med heksan og etylacetat og som gir den ønskede forbindelsen (185 mg) som gult krystallinsk produkt (utbytte 83%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,89 (3H, t, J=7Hz), 1,3-1,5 (6H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=7Hz), 3,84 (3H, s), 6,46 (1H, d, J=16Hz), 7,20 (1H, d, J=16Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,66 (1H, d, J=8Hz), 7,8-7,9 (4H, m), 7,99 (1H, d, J=16Hz), 8,02 (1H, d, J=16Hz).

10

(6) Metyl 3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionat

Det oppnådde metyl 3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]akrylatet (112 mg, 0,230 mmol) løses i metanol (1 ml) og tetrahydrofuran (1 ml). 10% palladiumkarbon (22 mg) tilsettes til løsningen som gir erstatning av hydrogen i systemet. Blandingens røres ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen filtreres med celitt. Filtratet konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (5:1, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (46 mg) som farveløs olje (utbytte 41%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,88 (3H, t, J=7Hz), 1,2-1,4 (6H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=8Hz), 2,72 (2H, t, J=8Hz), 2,99 (2H, t, J=8Hz), 3,2-3,3 (4H, m), 3,68 (3H, s), 7,19 (2H, d, J=8Hz), 7,23 (1H, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (4H, m).

(7) 3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

Det oppnådde metyl 3-[4-[3-[4-heksyl-2-(4-metylfenyl)tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionatet (45 mg, 0,0915 mmol) suspenderes i etanol (2 ml) og vann (1 ml). Litiumhydroksid monohydrat (12 mg, 0,275 mmol) tilsettes til suspensjonen. Blandingens refluxeres i 1 time. 1N saltsyre (5 ml) og isavkjølt vann (2 ml) tilsettes til blandingen. Blandingens ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med saltvann, og tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den oppnådde resten rekrystalliseres med heksan og etylacetat som gir den ønskede forbindelsen (38 mg) som hvitt krystallinsk produkt (utbytte 87%).

FAB-MS (m/e): 478 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,88 (3H, t, J=7Hz), 1,3-1,4 (6H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,6-2,8 (4H, m), 3,00 (2H, t, J=8Hz), 3,1-3,3 (4H, m), 7,19 (2H, d, J=8Hz), 7,24 (1H, s), 7,7-7,8 (4H, m).

35

Eksempel 23-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

5 (1) 3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-karbaldehyd

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (1) i eksempel 1 fra [3-isopropyl-5-4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]metanol. Matt gult krystallinsk produkt. Utbytte 57%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,39 (6H, d, J=7Hz), 3,6-3,8 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8Hz), 7,77 (2H, d, J=8Hz), 10,11 (1H, s).

10

(2) Metyl 3-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propenoyl]-2-metylfenyl]akrylat

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (5) i eksempel 1. Gult krystallinsk produkt. Utbytte 67%.

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 2,54 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,46 (1H, d, J=16Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,6-7,9 (8H, m), 8,00 (1H, d, J=15Hz), 8,11 (1H, d, J=15Hz).

(3) Metyl 3-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionat

20

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (6) i eksempel 1. Matt gult krystallinsk produkt. Utbytte 58%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,26 (6H, d, J=7Hz), 2,38 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=8Hz), 2,99 (2H, t, J=8Hz), 3,0-3,1 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,68 (3H, s), 7,20 (1H, s), 7,23
25 (1H, d, J=8Hz), 7,58 (2H, d, J=8Hz), 7,64 (2, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (2H, m).

(4) 3-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

30

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (7) i eksempel 1. Hvitt krystallinsk produkt. Utbytte 79%.

FAB-MS (m/z): 488 (M).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25 (6H, d, J=7Hz), 2,38 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=8Hz), 3,01 (2H, t, J=8Hz), 3,0-3,1 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 7,20 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,58 (2H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,77 (1H, s).

35

Eksempel 33-[4-[3-(5-isopropyl-2-fenyl-4-oksazolyl)propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

(1) 5-isopropyl-2-(2,4-diklorfenyl)oksazol-4-karboaldehyd

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (1) i eksempel 1 fra 5-isopropyl-2-
 5 (2,4-diklorfenyl)oksazol-4-metanol. Matt gult krystallinsk produkt.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,39 (6H, d, J=7Hz), 3,72 (1H, dq, J=7,7Hz), 7,37
 (1H, dd, J=2,8Hz), 7,55 (1H, d, J=2Hz), 7,99 (1H, d, J=8Hz), 10,06 (1H, s).

(2) Metyl 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2,4-diklorfenyl)-4-oksazolyl]propenoyl]-2-
 10 metylfenyl]akrylat

Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (5) i eksempel 1 fra det oppnådde 5-
 isopropyl-2-(2,4-diklorfenyl)oksazol-4-karboaldehydet og metyl 3-(4-acetyl-2-
 metylfenyl)akrylat. Matt gult krystallinsk produkt.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,39 (6H, 3, J=7Hz), 2,52 (3H, s), 3,39 (1H, dq,
 15 J=7,7Hz), 3,83 (3H, s), 6,46 (1H, d, J=16Hz), 7,38 (1H, dd, J=2,8Hz), 7,55 (1H, d,
 J=2Hz), 7,66 (1H, d, J=8Hz), 7,75 (1H, d, J=15Hz), 7,80 (1H, d, J=15Hz), 7,9-8,0 (2H,
 m), 7,99 (1H, d, J=16Hz), 8,01 (1H, d, J=8Hz).

(3) Metyl 3-[4-[3-(5-isopropyl-2-fenyl-4-oksazolyl)propionyl]-2-metylfenyl]propionat
 20 Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (6) i eksempel 1 fra metyl 3-[4-[3-[5-
 isopropyl-2-(2,4-diklorfenyl)-4-oksazolyl]propenoyl]-2-metylfenyl]akrylat. Farveløs
 olje.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,30 (6H, d, J=7Hz), 2,35 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=7Hz),
 2,9-3,1 (4H, m), 3,17 (1H, dq, J=7,7Hz), 3,36 (2H, t, J=7Hz), 3,67 (3H, s), 7,20 (1H, d,
 25 J=8Hz), 7,3-7,5 (3H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,9-8,1 (2H, m).

(4) 3-[4-[3-(5-isopropyl-2-fenyl-4-oksazolyl)propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre
 Subjektforbindelsen oppnås på analog måte med (7) i eksempel 1 fra metyl 3-[4-[3-(5-
 isopropyl-2-fenyl-4-oksazolyl)propionyl]-2-metylfenyl]-propionat. Farveløs olje.

30 FAB-MS (m/e): 406 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,30 (6H, d, J=7Hz), 2,35 (3H, s), 2,63 (2H, t, J=7Hz),
 2,9-3,1 (4H, m), 3,17 (1H, dq, J=7,7Hz), 3,34 (2H, t, J=8Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 7,3-
 7,5 (3H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,9-8,1 (2H, m).

Eksempel 43-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-propenoyl]-2-metylfenyl]akrylsyre

Den ønskede forbindelsen oppnås på analog måte med (5) i eksempel 1 fra metyl 3-(4-
 5 acetyl-2-metylfenyl)akrylat og [4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]karboaldehyd. Gult krystallinsk produkt.

FAB-MS (m/e): 486 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,40 (6H, d, J=7Hz), 2,56 (3H, s), 3,4-3,5 (1H, m),
 6,49 (1H, d, J=16Hz), 7,28 (1H, d, J=16Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,0-8,2
 10 (4H, m).

Eksempel 53-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

15 Den ønskede forbindelsen oppnås på analog måte som i (6) i eksempel 1 ved anvendelse av 3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propenoyl]-2-metylfenyl]akrylsyre fremstilt i eksempel 4. Hvitt krystallinsk produkt.

FAB-MS (m/e): 490 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,33 (6H, d, J=7Hz), 2,38 (3H, s), 2,66 (2H, t, J=8Hz),
 20 3,00 (2H, t, J=8Hz), 3,1-3,2 (1H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=7Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

Eksempel 63-[4-[1-[2-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]etyl]vinyl]-2-metylfenyl]propionsyre

25 (1) Metyl 3-[4-[1-[2-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]etyl]vinyl]-2-metylfenyl]propionat

Metyltrifenylfosfoniumbromid (89 mg, 0,250 mmol) suspenderes i vannfri tetrahydrofuran (3,5 ml) under nitrogenatmosfære. Suspensjonen røres ved
 30 romtemperatur i 30 minutter. En løsning (1,5 ml) av metyl 3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionat (84 mg, 0,167 mmol) i vannfri tetrahydrofuran blir dråpevis tilsatt til suspensjonen. Blandingen røres ved samme temperatur i 19 timer. En mettet vandig ammoniumkloridløsning blir dråpevis tilsatt til blandingen. Blandingen ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet
 35 vaskes med mettet saltvann og tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi

med heksan/etylacetat (8:1, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (70 mg) som matt gul olje (utbytte 84%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,28 (6H, d, J=7Hz), 2,34 (3H, s), 2,5-2,7 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 2,9-3,1 (5H, m), 3,69 (3H, s), 5,06 (1H, s), 5,31 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=9Hz), 7,1-7,3 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 8,01 (2H, d, J=8Hz).

(2) 3-[4-[1-[2-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]etyl]vinyl]-2-metylfenyl]propionsyre

Den ønskede forbindelsen oppnås på analog måte som i (7) i eksempel 1. Hvitt krystallinsk produkt.

FAB-MS (m/e): 488 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,28 (6H, d, J=7Hz), 2,35 (3H, s), 2,66 (2H, dd, J=7,8Hz), 2,82 (2H, dd, J=7,8Hz), 2,9-3,0 (5H, m), 5,07 (1H, s), 5,32 (1H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

15

Eksempel 7

N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol]-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

(1) 3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-1-(4-nitrofenyl)propenon
4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-karbaldehyd (4,53 g, 15,14 mmol) og 4-nitroacetofenon (2,50 g, 15,14 mmol) løses i en blanding av vannfri metanol (30 ml) og vannfri tetrahydrofuran (30 ml). Natriummetoksid (258 mg, 3,79 mmol) tilsettes til løsningen. Den resulterende blandingen røres ved romtemperatur i 1 time under nitrogenatmosfære. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Blandingens suspenderes i kloroform. Det uløselige materialet filtreres, vaskes med vann, en mettend vandig natriumbikarbonatløsning og mettend saltvann. Løsemidlet blir igjen fjernet under redusert trykk. Rest rekrystalliseres med n-heksan og etylacetat (1:1) som gir den ønskede forbindelsen (4,08 g) som et gult krystallinsk produkt (utbytte 60%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,40 (6H, d, J=7Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 7,24 (1H, d, J=12H), 7,73 (2H, d, J=8Hz), 8,14 (5H, m), 8,37 (2H, d, J=8Hz).

(2) 1-(4-aminofenyl)-3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-propan-1-on
Det oppnådde 3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-1-(4-nitrofenyl)propenonet (4,08 g, 9,14 mmol) løses i tetrahydrofuran (120 ml) og metanol (100 ml). 10% suspensjon (20 ml) av palladiumkarbonat (400 mg) tilsettes til løsningen. Blandingens røres ved 60°C i 2 timer under hydrogenatmosfære. Blandingens avkjøles til romtemperatur. Uløselig materiale filtreres fra. Løsemidlet fjernes under redusert trykk.

Resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (7:3, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (2,31 g) som gult krystallinsk produkt (utbytte 60%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,33 (6H, d, J=7Hz), 3,1-3,3 (5H, m), 4,12 (2H, br s),
5 6,65 (2H, td, J=2,8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,82 (2H, td, J=2,8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

(3) N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-2-nitrobenzensulfonamid

10 Det oppnådde 1-(4-aminofenyl)-3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propan-1-onet (250 mg, 0,597 mmol) løses i vannfri pyridin (5 ml). O-nitrofenylsulfonylchlorid (146 mg, 0,659 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved romtemperatur i 1 time. Yttertemperaturen varmes opp til 80°C og blandingen blir ytterligere rørt i 16 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur. Vann tilsettes til
15 blandingen. Blandingen ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med en mettett vandig natriumbikarbonatløsning og mettett saltvann, og tørkes med vannfri natriumsulfat for å fjerne løsemidlet. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (8:2, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (265 mg) som gult krystallinsk produkt (74%).

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 3,0-3,2 (1H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 7,32 (2H, d, J=8Hz), 7,45 (1H, s), 7,6-7,7 (4H, m), 7,87 (1H, d, J=8Hz), 7,90 (2H, d, J=8Hz), 7,94 (1H, dd, J=1,8Hz), 7,99 (2H, d, J=8Hz).

(4) N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metyl-
25 2-nitrobenzensulfonamid

Det oppnådde N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-2-nitrobenzensulfonamid (265 mg, 0,439 mmol) løses i vannfri dimetylformamid (10 ml). Jodmetan (30 µl, 0,483 mmol) og kaliumkarbonat (121 mg, 0,875 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved romtemperatur i 16 timer.
30 Blandingen nøytraliseres med 0,2N vandig løsning av saltsyre og ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med mettett vandig natriumbikarbonatløsning og mettett saltvann og tørkes med vannfri natriumsulfat for å fjerne løsemidlet. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (7:3, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (230 mg) som gul olje (utbytte 85%).
35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,34 (6H, d, J=7Hz), 3,1-3,2 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,41 (3H, s), 7,38 (2H, d, J=8Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,94 (2H, d, J=8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

(5) 3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-1-(4-metylaminofenyl)propan-1-on

Det oppnådde N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metyl-2-nitrobenzensulfonamidet (230 mg, 0,372 mmol) løses i vannfri dimetylformamid (5 ml). Kaliumkarbonat (154 mg, 1,116 mmol) og tiofenol (46 µl, 0,446 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved romtemperatur i 1 time. Blandingen fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med vann, en mettend vandig natriumbikarbonatløsning og mettend saltvann og tørkes med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (8:2, volum/volum) som gir den ønskede forbindelsen (154 mg) som gult krystallinsk produkt (utbytte 95%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,33 (6H, d, J=7Hz), 2,90 (3H, d, J=5Hz), 3,1-3,3 (5H, m), 4,26 (1H, br s), 6,56 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,85 (2H, d, J=8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

(6) Etylester av N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Det oppnådde 3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-1-(4-metylaminofenyl)propan-1-onet (40 mg, 0,0931 mmol) og diisopropyletylamin (80 µl, 0,462 mmol) løses i vannfri dimetylformamid (2 ml). Etylbromacetat (66 mg, 0,393 mmol) tilsettes til løsningen. Blandingen røres ved 110°C i 16 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur, fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. Det organiske sjiktet vaskes med mettend saltvann, og tørkes med vannfri natriumsulfat for å fjerne løsemidlet. Den oppnådde resten renses med silikagelkolonnekromatografi med heksan/kloroform (7:3, volum/volum) som ga den ønskede forbindelsen (56 mg) som gult krystallinsk produkt (utbytte 47%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 1,33 (6H, d, J=7Hz), 3,14 (3H, s), 3,1-3,2 (1H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7Hz), 6,65 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,88 (2H, d, J=8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

(7) N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den oppnådde etylesteren av N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin (54 mg, 0,104 mmol) ble løst i etanol (1 ml) og THF (1 ml). 1N natriumhydroksid (208 µl, 0,208 mmol) ble tilsatt til løsningen. Blandingen

ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter, fortynnet med vann (2 ml), nøytralisert med 1N vandig løsning av saltsyre og rørt ved 5°C i 30 minutter. Presipitatet ble filtrert, vasket med vann og tørket ved 60°C i 2 timer under redusert trykk som ga den ønskede forbindelsen (40 mg) som gult krystallinsk produkt (utbytte 78%).

5 FAB-MS (m/e): 491 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 3,1-3,2 (4H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 4,17 (2H, s), 6,66 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,89 (2H, d, J=8Hz), 7,99 (2H, d, J=8Hz).

10 **Eksempel 8**

N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]glycin

(1) Etylester av N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]glycin

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (6) i eksempel 7 fra 1-(4-aminofenyl)-3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]-propan-1-on. Matt
15 gult amorft materiale. Utbytte 83%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,31 (3H, t, J=7Hz), 1,33 (6H, d, J=7Hz), 3,1-3,3 (5H, m), 3,95 (2H, d, J=5Hz), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 4,82 (1H, m), 6,58 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,86 (2H, d, J=8Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

20

(2) N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]glycin

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (7) i eksempel 7 fra etylesteren av N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]glycin. Gult krystallinsk produkt. Utbytte 75%.

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,33 (6H, d, J=7Hz), 2,17 (1H, s), 3,1-3,3 (5H, m), 4,06 (2H, s), 6,60 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,87 (2H, d, J=8Hz), 7,99 (2H, d, J=8Hz).

Eksempel 9

30 N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

(1) Etylester av N-(4-acetofenyl)-N-metylglycin

4-metylaminoacetofenon (277 mg, 1,86 mmol) og diisopropyletylamin (485 µl, 2,79 mmol) ble løst i vannfri DMF (10 ml). Etylbromacetat (372 mg, 2,23 mmol) ble tilsatt
35 til løsningen. Blandingen ble rørt ved 110°C i 16 timer under nitrogenatmosfære. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Diisopropyletylamin (162 µl, 0,93 mmol) og etylobromacetat (155 mg, 0,93 mmol) ble tilsatt til blandingen. Den resulterende

blandingen ble rørt ved 110°C i 16 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet saltvann og tørket med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi med heksan/kloroform (1:1, volum/volum) som ga den ønskede forbindelsen (274 mg) som brun olje (utbytte 63%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,26 (3H, t, J=7Hz), 2,51 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,20 (2h, q, J=7Hz), 6,65 (2H, d, J=8Hz), 7,87 (2H, d, J=8Hz).

(2) Etylester av N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propenoyl]fenyl]-N-metylglycin

Den oppnådde etylesteren av N-(4-acetofenyl)-N-metylglycin (92 mg, 0,389 mmol) ble løst i vannfri THF (2 ml). Molekylsikt (3Å pulver, 200 mg) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble avkjølt til 5°C. 21 vekt-% etanolløsning av natriumetoksid (145 µl, 0,389 mmol) ble dråpevis tilsatt til blandingen under nitrogenatmosfære. Den resulterende blandingen ble rørt ved samme temperatur i 10 minutter. En løsning (10 ml) av 3-isopropyl-5-(4-trifluormetylphenyl)tiofen-2-karboaldehyd (116 mg, 0,389 mmol) i vannfri THF ble tilsatt til blandingen. Den resulterende blandingen ble rørt ved samme temperatur i 30 minutter. Blandingen ble nøytralisert med 1N vandig løsning av saltsyre og fortynnet med kloroform. De uløselige materialene ble filtrert, vasket med 0,2N vandig løsning av saltsyre og mettet saltvann og tørket med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (9:1, volum/volum) som ga den ønskede forbindelsen (100 mg) som urent materiale.

(3) Etylester av N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den oppnådde urene etylesteren av N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propenoyl]fenyl]-N-metylglycin (100 mg) ble løst i vannfri tetrahydrofuran (5 ml) og metanol (4 ml). Metanolsuspensjon (1 ml) av 10% palladium-aktivt karbon (10 mg) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer under hydrogenatmosfære. Uløselige materialer ble filtrert. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (9:1, volum/volum) som ga den ønskede forbindelsen (37 mg) som farveløs olje (utbytte over to trinn 18%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,2-1,3 (9H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,2-3,3 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,19 (2H, q, J=7Hz), 6,65 (2H, d, J=9Hz), 7,20 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,90 (2H, d, J=9Hz).

(4) N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den oppnådde etylesteren av N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin (37 mg, 0,071 mmol) ble løst i etanol (0,5 ml) og THF (0,5 ml). 1N natriumhydroksid (143 μ l, 0,143 mmol) ble tilsatt til løsningen. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter, nøytralisert med 1N vandig løsning av saltsyre og rørt ved 5°C i 20 minutter. Presipitert krystallinsk materiale ble filtrert, vasket med vann og avkjølt etanol og tørket ved 50°C i 1 time under redusert trykk som ga den ønskede forbindelsen (26 mg) som hvitt krystallinsk produkt (utbytte 75).

FAB-MS (m/e): 490 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25 (6H, d, J=7Hz), 3,0-3,1 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,1-3,3 (4H, m), 4,18 (2H, s), 6,67 (2H, d, J=8Hz), 7,19 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8Hz), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 7,91 (2H, d, J=8Hz).

Eksempel 10

N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

(1) Etylester av N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (2) i eksempel 9 fra 2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazol-4-karbaldehyd og etylester av N-(4-acetofenyl)-N-metylglycin. Gulaktig brunt krystallinsk produkt. Utbytte 49%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,27 (3H, t, J=7Hz), 1,39 (6H, d, J=7Hz), 3,18 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,22 (2H, q, J=7Hz), 6,71 (2H, d, J=9Hz), 6,97 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7,13 (1H, d, J=2Hz), 7,66 (1H, d, J=15Hz), 7,71 (1H, d, J=15Hz), 7,76 (1H, d, J=8Hz), 8,03 (2H, d, J=9Hz), 11,38 (1H, s).

(2) Etylester av N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (3) i eksempel 9 fra den oppnådde etylesteren av N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin. Svakt gult krystallinsk produkt. Utbytte

53%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 1,31 (6H, d, J=7Hz), 2,93 (2H, t, J=7Hz), 3,13 (3H, s), 3,1-3,3 (1H, m), 3,25 (2H, t, J=7Hz), 4,11 (2H, s), 4,19 (2H, q,

J=7Hz), 6,64 (2H, d, J=9Hz), 6,90 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7,05 (1H, d, J=1Hz), 7,68 (1H, d, J=8Hz), 7,88 (2H, d, J=9Hz), 11,53 (1H, s).

(3) N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (4) i eksempel 9 fra den oppnådde etylesteren av N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-metylglycin. Matt gult krystallinsk produkt. Utbytte 85%. Smeltepunkt 166-168°C.

10 FAB-MS (m/e): 457 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,31 (6H, d, J=7Hz), 2,93 (2H, t, J=7Hz), 3,14 (3H, s), 3,1-3,3 (1H, m), 3,26 (2H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, s), 6,66 (2H, d, J=9Hz), 6,90 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7,04 (1H, d, J=2Hz), 7,68 (1H, d, J=9Hz), 7,89 (2H, d, J=9Hz).

15 **Eksempel 11**

3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propionyl]-2-etylfenyl]propionsyre

(1) Metyl 3-[2-etyl-4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propenoyl]fenyl]akrylat

20 Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (5) i eksempel 1 fra 4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-karboaldehyd og metyl 3-(4-acetyl-2-etylfenyl)akrylat. Gult krystallinsk produkt. Utbytte 55% (2 trinn).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,29 (3H, t, J=8Hz), 1,39 (6H, d, J=7Hz), 2,88 (2H, q, J=8Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=15Hz), 7,28 (1H, d, J=15Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,0-8,2 (4H, m).

(2) Metyl 3-[2-etyl-4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propionyl]fenyl]propionat

30 Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (6) i eksempel 1 fra det oppnådde metyl 3-[2-etyl-4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propenoyl]fenyl]akrylat. Gul olje. Utbytte 60%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,26 (3H, t, J=8Hz), 1,34 (6H, d, J=7Hz), 2,61 (2H, t, J=8Hz), 2,72 (2H, q, J=8Hz), 3,02 (2H, t, J=8Hz), 3,1-3,2 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,68 (3H, s), 7,24 (1H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,73 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7,80 (1H, d, J=2Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

(3) 3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propionyl]-2-etylphenyl]propionsyre

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (7) i eksempel 1 fra det oppnådde metyl 3-[2-etyl-4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propionyl]fenyl]propionatet. Matt gult krystallinsk produkt. Utbytte 74%.

FAB-MS (m/e): 504 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,26 (3H, t, J=7Hz), 1,33 (6H, d, J=7Hz), 2,6-2,8 (4H, m), 3,03 (2H, t, J=8Hz), 3,1-3,2 (1H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 7,26 (1H, d, 8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 7,74 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7,80 (1H, d, J=2Hz), 8,00 (2H, d, J=8Hz).

Eksempel 12

3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylphenyl]propionsyre

(1) Metyl 3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylphenyl]akrylat

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (5) i eksempel 1 fra 2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazol-4-karbaldehyd og metyl 3-(4-acetyl-2-etylphenyl)akrylat. Matt brunt krystallinsk produkt. Utbytte 61%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,41 (6H, d, J=7Hz), 2,54 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,47 (1H, d, J=16Hz), 6,98 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7,13 (1H, d, J=2Hz), 7,64 (1H, d, J=15Hz), 7,67 (1H, d, J=9Hz), 7,73 (1H, d, J=9Hz), 7,73 (1H, d, J=15Hz), 7,77 (1H, d, J=8Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=16Hz), 11,27 (1H, s).

(2) Metyl 3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylphenyl]propionat

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (6) i eksempel 1 fra det oppnådde metyl 3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylphenyl]akrylatet. Farveløs olje. Utbytte 47%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 2,36 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=8Hz), 2,94 (2H, t, J=7Hz), 2,98 (2H, t, J=7Hz), 3,1-3,3 (1H, m), 3,33 (2H, t, J=7Hz), 3,68 (3H, s), 6,90 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7,04 (1H, d, J=2Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 11,47 (1H, s).

(3) 3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (7) i eksempel 1 fra det oppnådde metyl 3-[4-[3-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionatet. Hvitt krystallinsk produkt. Utbytte 93%. Smeltepunkt 141-144°C.

FAB-MS (m/e): 456 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 2,37 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=8Hz), 2,95 (2H, t, J=7Hz), 2,99 (2H, t, J=8Hz), 3,1-3,3 (1H, m), 3,33 (2H, t, J=7Hz), 6,90 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7,04 (1H, d, J=2Hz), 7,24 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, d, J=8Hz), 7,7-7,8 (2H, m).

Eksempel 13

3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

(1) Metyl 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionat

Metyl 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-metoksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionat (24 mg, 0,0534 mmol) ble løst i metylenklorid (1,2 ml). 1M diklormetanløsning av triklorboran (127 µl, 0,127 mmol) ble tilsatt til løsningen ved 0°C. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Iskjølt vann (5 ml) ble tilsatt til blandingen. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med kloroform. Det organiske sjiktet ble vasket med mett vandig løsning av natriumkarbonat og vann og tørket med vannfri natriumsulfat. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi med heksan/etylacetat (3:1, volum/volum) som ga den ønskede forbindelsen (4 mg) som et hvitt krystallinsk produkt (utbytte 17%). Hvitt krystallinsk produkt (utbytte 17%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,32 (6H, d, J=7Hz), 2,36 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=7Hz), 2,9-3,0 (4H, m), 3,1-3,3 (1H, m), 3,34 (2H, t, J=7Hz), 3,68 (3H, s), 6,92 (1H, t, J=8Hz), 7,03 (1H, d, J=8Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,7-7,8 (3H, m).

(2) 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre

Den ønskede forbindelsen ble oppnådd på analog måte med (7) i eksempel 1 fra det oppnådde metyl 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]propionatet. Hvitt pulver. Utbytte 75%.

FAB-MS (m/e): 422 (M+1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,32$ (6H, d, $J=7\text{Hz}$), $2,37$ (3H, s), $2,65$ (2H, t, $J=7\text{Hz}$), $2,9-3,0$ (4H, m), $3,1-3,3$ (1H, m), $3,34$ (2H, t, $J=7\text{Hz}$), $6,92$ (1H, t, $J=8\text{Hz}$), $7,02$ (1H, d, $J=8\text{Hz}$), $7,2-7,3$ (2H, m), $7,7-7,8$ (3H, m).

5 Eksempel 14 (Farmakologisk test 1)

I. Målefremgangsmåte

PPAR-aktiverende funksjoner av testforbindelser (forbindelser i eksemplene) ble målt på måten beskrevet nedenfor.

- 10 Et reseptorekspresjonsplasmid (pSG5-GAL4-hPPAR α eller γ eller δ (LBD)), et luciferaseekspresjonsplasmid (pUC8-MH100x4-TK-Luc) og et β -galaktosidaseekspresjonsplasmid (pCMX- β -GAL) ble transfektert inn i CF-1-celler (ATCC) (S.A. Kliewer et al., (1992) Nature, 358: 771-774). Etter genoverføring var utført ved anvendelse av et lipofeksjonsreagens (Lipofectamine 2000, Invitrogen), ble
- 15 den inkubert i ca. 40 timer under nærvær av en forbindelse som skal testes. Luciferaseaktiviteten og β -GAL-aktiviteten ble målt på de løselige cellene.

- Luciferaseaktiviteten ble kalibrert med β -GAL-aktiviteten. En relativ ligandaktivitet ble beregnet under betingelsene at luciferaseaktiviteten til cellene behandlet med GW-
- 20 590735 for PPAR α , rosiglitazon for PPAR γ eller GW-501516 for PPAR δ ble satt til 100% for å bestemme EC_{50} .

II. Resultater

Resultatene er vist i tabell 38.

25

TABELL 38

Testforbindelser	PPAR-aktivitet		
	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
Eksempel 1	Inaktiv	Inaktiv	56
Eksempel 2	Inaktiv	Inaktiv	88
Eksempel 3	Inaktiv	Inaktiv	76
Eksempel 4	Inaktiv	Inaktiv	22
Eksempel 5	Inaktiv	Inaktiv	114
Eksempel 6	Inaktiv	Inaktiv	68
Eksempel 7	Inaktiv	Inaktiv	81
Eksempel 8	Inaktiv	Inaktiv	61
Eksempel 9	Inaktiv	Inaktiv	80

PPAR-aktivitet: en relativ verdi ved anvendelse av 10^{-7} M av testforbindelsen (kontroll = 100%)

α : GW-590735 10^{-6} M

5 γ : Rosiglitazon 10^{-5} M

δ : GW-501516 10^{-7} M

(Untatt at forbindelser i eksempel 3 og 8 ble målt i mengden 10^{-6} M).

10 Slik det fremgår av tabell 38, viser testforbindelsen svært gode agonistfunksjoner for PPAR δ . Forbindelsen i eksempel 5 viser særlig sterk agonistfunksjon for PPAR δ .

Eksempel 15 (Farmakologisk test 2)

Testene ble utført på samme måte som i eksempel 14(1).

15 Resultatene av testene er vist i tabell 39.

TABELL 39

Testforbindelser	PPAR-aktivitet		
	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
Eksempel 10	Inaktiv	Inaktiv	69
Eksempel 11	Inaktiv	Inaktiv	89
Eksempel 12	Inaktiv	Inaktiv	93
Eksempel 13	Inaktiv	Inaktiv	62

20 PPAR-aktivitet: en relativ verdi ved anvendelse av 10^{-7} M av testforbindelsen (kontroll = 100%)

α : GW-590735 10^{-6} M

γ : Rosiglitazon 10^{-5} M

δ : GW-501516 10^{-7} M

25 (Untatt at forbindelsen i eksempel 13 ble målt i mengden på 10^{-6} M)

Slik det fremgår av tabell 39, viser testforbindelsen svært gode agonistfunksjoner for PPAR δ .

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra
5 gruppen bestående av:

3-[4-[3-[[4-heksyl-2-(4-metyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre;
3-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]-2-metylfenyl]
propionsyre;

3-[4-[3-(5-isopropyl-2-fenyl-4-oksazolyl)propionyl]-2-metylfenyl]propionsyre;

10 3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propenoyl]-2-metylfenyl]
propylakrylsyre;

3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]-2-metylfenyl]
propionsyre;

15 3-[4-[1-[2-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]etyl]vinyl]-2-metylfenyl]
propionsyre;

N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]-N-
metylglycin;

N-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiazol-5-yl]propionyl]fenyl]glycin;

20 N-[4-[3-[3-isopropyl-5-[4-(trifluormetyl)fenyl]tiofen-2-yl]propionyl]fenyl]-N-
metylglycin;

N-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]fenyl]-N-
metylglycin;

3-[4-[3-[4-isopropyl-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-5-tiazolyl]propionyl]-2-etylfenyl]
propionsyre;

25 3-[4-[3-[2-(4-klor-2-hydroksyfenyl)-5-isopropyl-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]
propionsyre; og

3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-metylfenyl]
propionsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
forbindelsen er 3-[4-[3-[5-isopropyl-2-(2-hydroksyfenyl)-4-oksazolyl]propionyl]-2-
metylfenyl]propionsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35

3.

Aktivator av peroksisomproliferatoraktivert reseptor δ , k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder som en effektiv komponent en forbindelse
eller et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 1 eller 2.

5

4.

Forbindelse eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 1 eller 2 for
anvendelse i en fremgangsmåte for behandling og/eller profylakse av en sykdom
mediert av peroksisomproliferatoraktivert reseptor δ .

10

5.

Forbindelse eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 4,
hvor sykdommen er hyperlipidemi, dyslipidemi, hyperkolesterolemi,
hypertriglyseridemi, HDL-hypokolesterolemi, LDL-hyperkolesterolemi, HDL-ikke-
15 kolesterolemi, VLDL-hyperproteinemi, dyslipoproteinemi, apolipoprotein A-I
hypoproteinemi, aterosklerose, sykdom vedrørende arterial sklerose, sykdom
vedrørende kardiovaskulære systemer, cerebrovaskulær sykdom, perifer sirkulatorisk
sykdom, metabolittisk syndrom, syndrom X, fedme som inkluderer intern organfetttype,
diabetes, hyperglykemi, insulinresistens, svekket glukosetoleranse, hyperinsulinemi,
20 diabetisk komplikasjon, hjerteinfarkt, kardiomyopati, hypertensjon, fettlever, ikke-
alkoholfetthepatitt, trombose, Alzheimer's sykdom, demyelinerende sykdom, multippel
sklerose, adrenal leukodystrofi, dermatitt, psoriasis, akne, hudaldring, trikosi,
inflammasjon, artritt, astma, hypersensitivt tarmsyndrom, ulkerativ kolitt, Crohn's
sykdom, pankreatitt eller kreft.

25

6.

Forbindelse eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 5,
hvori sykdommen er dyslipidemi, metabolittisk syndrom, fedme som inkluderer indre
organfetttype, aterosklerose eller diabetes.

30

7.

Forbindelse eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 5,
hvori kreften er kolonkreft, tykktarmkreft, hudkreft, brystkreft, prostatakreft,
eggstokkreft eller lungekreft.