



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 004 156 T2** 2007.10.11

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 658 273 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 004 156.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/024386**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 779 446.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/019184**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.08.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.03.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.05.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 233/54** (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

496537 P **20.08.2003** **US**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

HERR, Jason, Robert, Voorheesville, NY 12186, US; JUNGHEIM, Nickolaus, Louis, Indianapolis, IN 46240, US; MCGILL, McNeill, John, Greenwood, IN 46143, US; THRASHER, Jeff, Kenneth, Indianapolis, IN 46217, US; VALLURI, Muralikrishna, Rensselaer, NY 12144, US

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN, VERFAHREN UND FORMULIERUNGEN ZUR ORALEN VERABREICHUNG EINER GLUCAGON LIKE PEPTIDE (GLP)-1-VERBINDUNG ODER EINES AM MELANOCORTIN-4-REZEPTOR (MC4) ALS AGONIST WIRKENDEN PEPTIDS**

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

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

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Herkömmliche Mittel zur Abgabe der Wirkstoffe sind oft stark durch biologische, chemische und physikalische Barrieren beschränkt. Typischerweise werden diese Barrieren durch die Umgebung, in der die Abgabe stattfindet, die Umgebung des Abgabeziels oder dem Ziel an sich geschaffen. Biologisch oder chemisch wirksame Mittel sind gegenüber diesen Barrieren besonders empfindlich. Bei der Abgabe von biologisch aktiven oder chemisch aktiven pharmakologischen und therapeutischen Mitteln an Menschen und Tiere werden physikalische und chemische Barrieren durch den Körper geschaffen. Beispiele von physikalischen Barrieren sind die Haut und verschiedene Organmembranen, die vor der Erreichung des Ziels überwunden werden müssen und Beispiele für chemische Barrieren umfassen unter anderem Variationen in pH, Lipiddoppelschichten und abbauenden Enzymen.

[0002] Diese Barrieren haben eine besondere Bedeutung beim Design von oralen Abgabesystemen. Die orale Abgabe von vielen biologisch oder chemisch wirksamen Mitteln wäre die Verabreichung der Wahl an Menschen und Tiere, falls die biologischen, chemischen und physikalischen Barrieren nicht existieren würden, wie der variierende pH im Gastrointestinaltrakt (GI), starke Verdauungsenzyme und für den Wirkstoff undurchdringliche Gastrointestinalmembranen. Unter den verschiedenen Mitteln, die typischerweise einer oralen Verabreichung nicht zugänglich sind, sind biologisch oder chemisch aktive Peptide, wie Calcitonin und Insulin, Polysaccharide und insbesondere Mucopolysaccharide, einschließlich unter anderem Heparin, Heparinoide, Antibiotika und andere organische Substanzen. Diese Mittel werden schnell durch den Gastrointestinaltrakt durch Säurehydrolyse, Enzyme oder dergleichen inaktiviert oder zerstört.

[0003] Frühere Verfahren zur oralen Verabreichung von empfindlichen pharmakologischen Mitteln beruhen auf der Co-Verabreichung von Hilfstoffen oder Enhancern (beispielsweise Resorcinole und nichtionische oberflächenaktive Mittel, wie Polyoxyethylenoleylether und n-Hexadecylpolyethylenether), um die Permeabilität der Intestinalwände künstlich zu erhöhen, wie auch die C-Verabreichung von Enzyminhibitoren (beispielsweise Pankreastrypsininhibitoren, Diisopropylfluorophosphat), um den enzymatischen Abbau zu hemmen.

[0004] Es wurden auch Liposomen als Arzneimittelabgabesysteme für Insulin und Heparin beschrieben. Siehe beispielsweise US 4 239 754 A, Patel et al (1976), FEBS Letters, Band 62, Seite 60 und Hashimoto et al. (1970), Endocrinology Japan, Band 26, Seite 337.

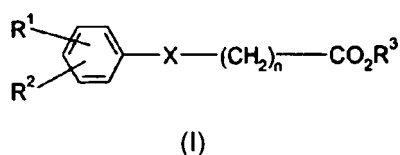
[0005] Jedoch ist eine Breitspektrumsanwendung solcher Arzneimittelabgabesysteme ausgeschlossen, da (1) die Systeme toxische Mengen von Hilfstoffen, Enhancern oder Inhibitoren erfordern, (2) geeignete niedermolekulare Ladungen, das heißt Wirkstoffe, sind nicht verfügbar, (3) sie zeigen eine schlechte Stabilität und eine unpassende Stabilität, (4) die Systeme sind schwierig herzustellen, (5) die Systeme können den Wirkstoff (die Ladung) nicht schützen, (6) die Systeme verändern den Wirkstoff nachteilig oder (7) die Systeme erlauben oder fördern die Absorption des Wirkstoffs nicht.

[0006] Vor kurzem wurden Mikrosphären oder künstliche Polymere aus gemischten Aminosäuren (Proteinoiden) zur Abgabe von Pharmazeutika verwendet. Beispielsweise beschreibt die US 4 925 673 A Arzneimittel-enthaltende Proteinoidmikrosphärenträger wie auch Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung. Diese Proteinoidmikrosphären sind für die Abgabe von mehreren Wirkstoffen brauchbar.

[0007] Moleküle für Abgabemittel wurden auch in US 5 541 155 A, US 5 693 338 A, US 5 976 569 A, US 5 643 957 A, US 5 955 503 A, US 6 100 298 A, US 5 650 386 A, US 5 866 536 A, US 5 965 121 A, US 5 989 539 A, US 6 001 347 A, US 6 071 510 A, US 5 820 881 A und US 6 242 495 A, siehe auch WO 02 02 509 A, WO 01 51 454 A, WO 01 44 199 A, WO 01 32 130 A, WO 00 59 863 A, WO 00 50 386 A, WO 00 47 188 A und WO 00 40 203 A beschrieben.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I



worin

R^1 und R^2 jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, OH, Cyano, C_1 - C_6 Alkyl, C_1 - C_6 Alkoxy, CF_3 , Halogen oder NR^4R^4 ,

R^3 für H oder C_1 - C_6 Alkyl steht,

R^4 für H, COR^5 , SO_2R^6 oder C_1 - C_6 Alkyl steht,

R^4 für H oder C_1 - C_6 Alkyl steht,

R^5 für H oder C_1 - C_6 Alkyl steht,

R^6 für H oder C_1 - C_6 Alkyl steht,

X für einen fünfgliedrigen, aromatischen Heterocyclus steht, der optional mit C_1 - C_4 Alkyl substituiert ist, worin der Heterocyclus zumindest zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält, worin zumindest ein Heteroatom für N stehen muss und worin der Heterocyclus nicht 1,3,4-Oxadiazol sein kann,

n für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 steht,

oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I, worin R^3 für H steht. Diese Verbindung wird hierin später als Verbindung der Formel II bezeichnet.

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisches Salz hiervon und einen pharmazeutischen Träger enthält.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisches Salz hiervon und eine GLP-1 Verbindung enthält.

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisches Salz hiervon und ein MC4 Agonistpeptid enthält.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0013] Die Bezugnahme hierin später auf "eine Verbindung der Formel I" oder "Verbindung der Formel II" umfasst die pharmazeutischen Salze hiervon.

[0014] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, wie sie hierin beschrieben und beansprucht sind, werden die folgenden Ausdrücke wie folgt definiert.

[0015] Der Ausdruck "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod. Der Ausdruck " C_1 - C_6 Alkyl" steht für einen geraden, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, t-Butyl, Cyclobutyl, Pentyl, Cyclopentyl, Hexyl, Cyclohexyl und dergleichen. Reste, wie Cyclobutylmethylen werden vom Umfang der C_1 - C_6 Alkylgruppe auch umfasst.

[0016] Der Ausdruck " C_1 - C_4 Alkyl" bezieht sich spezifisch auf Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, t-Butyl und Cyclobutyl. Eine " C_1 - C_6 Alkoxygruppe" ist ein C_1 - C_6 Alkylrest, der über eine Sauerstoffbindung gebunden ist.

[0017] Der Ausdruck "pharmazeutisch" meint, wenn er hierin als Adjektiv verwendet wird, dass es im wesentlichen für den empfangenden Patienten unschädlich ist.

[0018] Der Ausdruck "Patient" umfasst Menschen und Tiere, wie Haustiere (Hunde, Katzen, Pferde und dergleichen). Der bevorzugte Patient in der Behandlung ist der Mensch.

[0019] Der Ausdruck "GLP-1 Verbindung", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf ein oder mehrere natürlich vorkommende GLP-1 Polypeptide (GLP-1(7-37)OH und GLP-1(7-36)NH₂), GLP-1 Fragmente, GLP-1 Analoga, GLP-1 Derivate von natürlich vorkommenden GLP-1 Polypeptiden, GLP-1 Fragmente oder GLP-1 Analoga und Exendin-3 und Exendin-4, die die Fähigkeit zur Bindung des GLP-1 Rezeptors aufweisen und einen Signaltransduktionsweg initiieren, der zu einer insulinotropen Aktivität führt, wie dies in WO 03 072 195 A (Anmeldenummer PCT/US03/03111) beschrieben ist, die hiermit eingeführt ist.

[0020] Der Ausdruck "MC4 Agonistpeptid", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf die pharmazeutisch brauchbaren Peptide, die in PCT/US04/16625 vom 17. Juni 2004 beschrieben sind (Peptide der Formel I, II und III, wie dies hierin beschrieben ist).

[0021] Die Verbindung der Formel II ist zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs, das heißt einer GLP-1 Verbindung oder eines MC4 Agonistpeptids brauchbar, worin die Verbindung mit dem Wirkstoff unter Bildung einer Kombinationszusammensetzung gemischt wird. Diese Zusammensetzung ist eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine Verbindung der Formel II, die ein Abgabemittel (eine Verbindung der Formel II) ist und eine GLP-1 Verbindung oder ein MC4 Agonistpeptid.

[0022] Die vorliegende Erfindung ist besonders zur Abgabe einer GLP-1 Verbindung oder eines MC4 Agonistpeptids (Wirkstoffs) vorteilhaft, der sonst durch die Bedingungen, auf die er trifft, zerstört oder weniger wirksam gemacht werden würde, bevor der Wirkstoff seinen Zielbereich (das heißt den Bereich, worin der Wirkstoff der Abgabezusammensetzung freigesetzt wird) innerhalb des Körpers des Organismus erreicht, in den er abgegeben wird. Die Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel II (vorzugsweise und am typischsten eine) und einen Wirkstoff umfassen, haben eine Brauchbarkeit bei der Abgabe dieses Wirkstoffs an ausgewählte biologische Systeme und eine erhöhte oder verbesserte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs im Vergleich zur Verabreichung des Wirkstoffs ohne dem Abgabemittel. Die Abgabe kann durch die Abgabe von mehr Wirkstoff über einen Zeitraum oder durch die Abgabe des Wirkstoffs in einem bestimmten Zeitraum (zur Bewirkung einer schnelleren oder verzögerten Abgabe) oder über einen Zeitraum (wie eine anhaltende Abgabe) verbessert werden.

Bevorzugte Verbindungen (Ausführungsformen) der Erfindung

[0023] Bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen sind besonders interessant und bevorzugt. Die folgende Liste nennt mehrere Gruppen an bevorzugten Verbindungen. Es ist verständlich, dass jede der Angaben mit anderen Angaben unter Bildung von zusätzlichen Gruppen an bevorzugten Verbindungen kombiniert werden kann.

n steht für 2, 3, 4 oder 5,

R¹ und R² stehen jeweils unabhängig für H, OH, OCH₃, CH₃CF₃, Cl oder Br,

R¹ und R² stehen jeweils unabhängig für H, OH, OCH₃, CH₃ oder CF₃,

R¹ und R² stehen jeweils unabhängig für H, OH, OCH₃ oder NH₂,

R³ steht für H,

R⁴ steht für H,

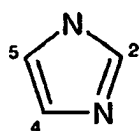
R⁴ steht für COR⁵ und R⁵ steht für CH₃,

R⁴ steht für SO₂R⁶ und R⁶ steht für CH₃,

R^{4'} steht für H,

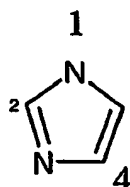
R⁶ steht für C₁-C₆ Alkyl,

X steht für



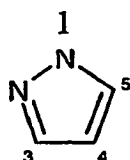
und der Phenylsubstituent ist an eines der Kohlenstoffatome Nummer 4 oder 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,

X steht für

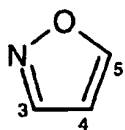


und der Phenylsubstituent ist an eines der Kohlenstoffatome Nummer 2 oder 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 1 gebunden,

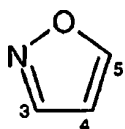
X steht für



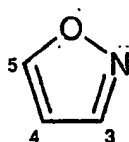
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 1 gebunden,
X steht für



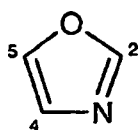
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden,
X steht für



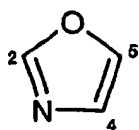
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden,
X steht für



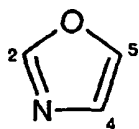
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden,
X steht für



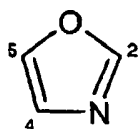
das optional mit Methyl am Kohlenstoffatom Nummer 5 substituiert ist, worin der Phenylsubstituent an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden ist und die Alkansäurekette ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,
X steht für



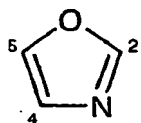
das optional mit Methyl am Kohlenstoffatom Nummer 4 substituiert ist, worin der Phenylsubstituent an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden ist und die Alkansäurekette ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden,
X steht für



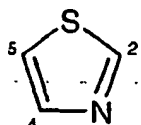
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden,
X steht für



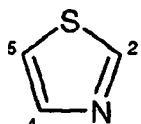
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,
X steht für



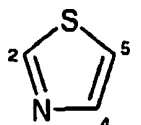
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,
X steht für



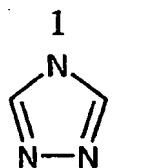
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,
X steht für



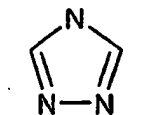
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,
X steht für



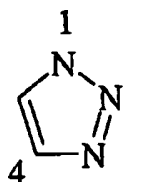
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden,
X steht für



das optional am Stickstoffatom Nummer 1 mit Methyl substituiert ist,
X steht für

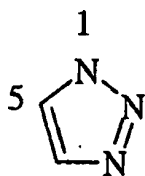


X steht für



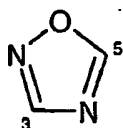
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 4 gebunden und die Alkansäure ist an das

Stickstoffatom Nummer 1 gebunden,
X steht für



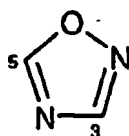
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 1 gebunden,

X steht für



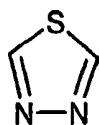
und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden,

X steht für



und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 3 gebunden,

X steht für



und der Phenylsubstituent ist an das Kohlenstoffatom Nummer 5 gebunden und die Alkansäure ist an das Kohlenstoffatom Nummer 2 gebunden,

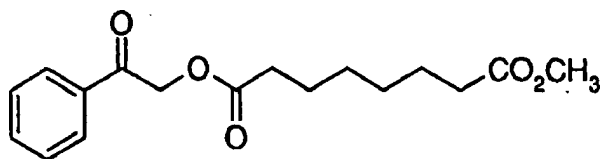
Präparationen und Beispiele

[0024] Alle nicht-wässrigen Reaktionen werden unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre ausgeführt, falls nichts anderes angegeben ist. Im Handel erhältliche Reagenzien und wasserfreie Lösemittel werden so verwendet, wie sie von den Lieferanten erhalten werden und es werden keine Versuche unternommen, diese Komponenten weiter zu reinigen oder zu trocknen. Die Entfernung der Lösemittel unter verringertem Druck wird mit einem Büchi Rotationsverdampfer bei etwa 28 mm Hg Druck mittels einer mit Teflon ausgekleideten KNF Vakuumpumpe erreicht. Es wird eine Dünnschichtchromatographie mittels 1" x 3" Analtech Nr. 02521, Whatman Nr. MK6F oder EM Science (Merck) Nr. 5719-2 Silicagelplatten mit Fluoreszenzindikator ausgeführt. Die Visualisierung der TLC Platten erfolgt durch Beobachtung mit entweder kurzzeitigem UV Licht, 10 % Phosphormolybdänsäure in Ethanol oder in Ioddampf. Es wird eine Blitzsäulenchromatographie mittels Kieselgel Silicagel 60 ausgeführt. Es werden Protonen NMR Spektren auf einem Bruker AC 300 MHz Kernmagnetresonanzspektrometer erhalten und in ppm 6 Werten mittels Tetramethylsilan als interne Referenz angegeben. Die Schmelzpunkte werden mittels eines elektrothermischen Schmelzpunktgeräts erhalten und sind nicht korrigiert. Die CI Massenspektrometrieanalysen werden auf einem Shimadzu QP-5000 GC/Massenspektrometer (Methan) durch direkte Injektion ausgeführt. Die API Massenspektrometrieanalysen werden auf einem Finnegan LCQ Duo Ion Trap oder einem PSciex API 150EX Massenspektrometer mittels Elektronensprayionisation (ESI) oder einer chemischen Ionisation bei atmosphärischem Druck (APCI) ausgeführt. Die HPLC Analysen werden mittels einer Waters Symmetry C18, 5 µm, WAT046980, 3,9 x 150 mm Säule ausgeführt. Das Elutionssystem besteht aus 90:10 (0,1 % TFA in H₂O)/(0,1 % TFA in CH₃CN) Gradientenelution bis 10:90 (0,1 % TFA in H₂O)/(0,1 % TFA in CH₃CN) über 20 Minuten, gefolgt von einer 10:90 (0,1 % TFA in H₂O)/(0,1 % TFA in CH₃CN) isokratische Elution für 10 min, gefolgt von 90:10 (0,1 % TFA in H₂O)/(0,1 % TFA in CH₃CN) isokratischen Elution für 10 min. Die Flussrate beträgt 1 ml/min. Die UV Detektion wird bei sowohl 214 als auf 254

nm aufgeführt.

Präparation 1

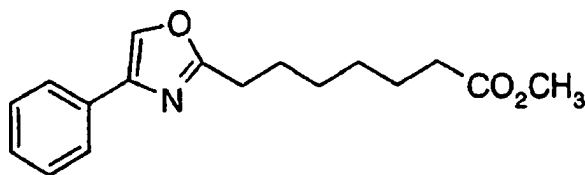
Octandionsäuremethylester-2-oxo-2-phenylethylester



[0025] Eine Lösung aus Natriumbicarbonat (2,12 g, 25,2 mmol) in Wasser (10 ml) wird zu einer Lösung aus Suberinsäuremonomethylester (4,75 g, 25,2 mmol) in Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 30 Minuten gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird zu einer Lösung aus 2-Bromacetophenon (5,0 g, 25,1 mmol) in Aceton (150 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 10 Stunden erhitzt und dann wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether (300 ml) verdünnt, für 20 Minuten gerührt, durch eine kurze Silicagelsäule filtriert und mit Diethylether (2 × 50 ml) gewaschen. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von Octandionsäuremethylester-2-oxo-2-phenylethylester (6,9 g, 90 %) entfernt.

Beispiel 1

7-(4-Phenyloxazol-2-yl)heptansäuremethylester



[0026] Ein Gemisch aus Octandionsäuremethylester-2-oxo-2-phenylethylester (6,93 g, 22,6 mmol), Acetamid (6,75 g, 114 mmol) und Bortrifluoriddiethyletherat (3,0 ml, 23,7 mmol) wird bei 135–140°C unter Stickstoff für 4 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (100 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (250 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wird mit 100 ml gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (Kochsalzlösung) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (85:15) unter Bildung von 7-(4-Phenyloxazol-2-yl)heptansäuremethylester (5,7 g, 88 %) gereinigt.

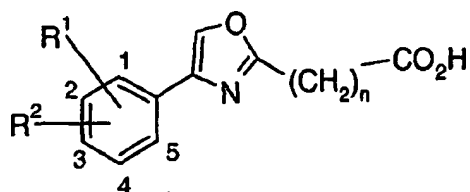
Beispiel 2

7-(4-Phenyloxazol-2-yl)heptansäure

[0027] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (1,60 g, 40,0 mmol) in Wasser (30 ml) wird zu einer Lösung aus 7-(4-Phenyloxazol-2-yl)heptansäuremethylester (5,75 g, 20,0 mmol) in Methanol (40 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird bei 40°C für 2 Stunden erhitzt. Der pH des Gemisches wird mit 1 N HCl auf 2 eingestellt und mit Ethylacetat (600 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser (3 × 150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Hexan/Ethylacetat behandelt und die Feststoffe werden durch Filtration unter Bildung von 7-(4-Phenyloxazol-2-yl)heptansäure (5,01 g, 91 %) gesammelt.

APCI Massenspektrum m/z 272 [C₁₆H₁₉NO₃ - H]⁻.

[0028] Die Beispiele 3–30, die Verbindungen der Formeln II(a) aufgeführt in Tabelle 1 unten, werden gemäß demselben Verfahren wie in der Präparation von Beispiel 2, hergestellt.



II(a)

Tabelle 1: Verbindungen der Formel II(a)

Beispiel	R^1 (Position am Ring)	R^2 (Position am Ring)	n	Massenspektrum m/z
3	OCH_3 (1)	H	3	261 $[C_{14}H_{15}NO_4]^+$
4	OCH_3 (1)	H	4	276 $[C_{15}H_{17}NO_4 + H]^+$
5	OCH_3 (1)	H	5	290 $[C_{16}H_{19}NO_4 + H]^+$
6	OH (1)	H	4	260 $[C_{14}H_{15}NO_4 - H]^-$
7	OH (1)	OCH_3 (3)	4	290 $[C_{15}H_{17}NO_5 - H]^-$
8	OCH_3 (1)	H	6	302 $[C_{17}H_{21}NO_4 - H]^-$
9	H	OCH_3 (3)	6	302 $[C_{17}H_{21}NO_4 - H]^-$
10	OH (1)	H	6	288 $[C_{16}H_{19}NO_4 - H]^-$
11	OH (1)	OCH_3 (3)	6	318 $[C_{17}H_{21}NO_5 - H]^-$
12	OH (1)	Cl (4)	6	322 $[C_{16}H_{18}ClNO_4 - H]^-$
13	OH (1)	H	3	246 $[C_{13}H_{13}NO_4 - H]^-$

14	OH (1)	F (3)	4	280 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ + H] ⁺
15	OH (1)	H	5	276 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ + H] ⁺
16	OCH ₃ (1)	H	2	248 [C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ + H] ⁺
17	OH (1)	H	2	234 [C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ + H] ⁺
18	OH (1)	OCH ₃ (3)	3	276 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ - H] ⁻
19	H	H	4	246 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ + H] ⁺
20	F(1)	H	4	264 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₃ + H] ⁺
21	OCH ₃ (2)	H	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ + H] ⁺
22	OH (2)	H	4	262 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ + H] ⁺
23	OH (1)	OH (3)	4	228 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ + H] ⁺
24	OH (1)	OCH ₃ (3)	4	304 [C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ + H] ⁺
25	OH (1)	OH (5)	4	278 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ + H] ⁺
26	OH (1)	F (4)	4	278 [C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ - H] ⁻
27	OH (1)	CN (4)	4	285 [C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ - H] ⁻
28	OH (1)	CN (3)	4	287 [C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ + H] ⁺
29	OH (1)	Br (3)	4	278 [C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄ H] ⁺
30	OH (1)	OCH ₃ (4)	4	290 [C ₁₅ H ₁₇ FNO ₅ - H] ⁻
174	OH (1)	Cl (3)	4	294 [C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ - H] ⁻
175	OH (1)	Br (4)	4	339 [C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₄ - H] ⁻
176	OH (1)	CH ₃ (3)	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₄ + H] ⁺
177	OH (1)	CH ₃ (4)	4	276 [C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₄ + H] ⁺
178	OH (1)	N(CH ₃) ₂ (3)	4	303 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ - H] ⁻
179	OH (1)	NHSO ₂ CH ₃ (4)	4	355 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S + H] ⁺
180	OH (1)	NHSO ₂ CH ₃ (3)	4	355 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆ S + H] ⁺

Präparation 2

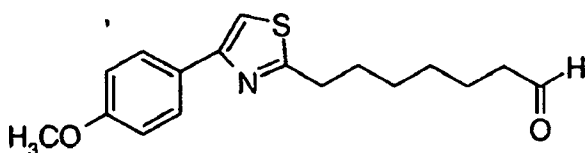
(6-Bromhexyloxy)-tert-butyldimethylsilan



[0029] Eine Lösung aus tert-Butyldimethylsilylchlorid (5,0 g, 33,1 mmol) in Dimethylformamid (DMF) (70 ml) wird tropfenweise über 15 Minuten zu einer Lösung aus 6-Bromhexanol (5,0 g, 27,6 mmol) und Imidazol (4,7 g, 69 mmol) in DMF (80 ml) bei 0°C unter Stickstoffschutz gegeben und das Gemisch wird für weitere 3,5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:19) unter Bildung von (6-Bromhexyloxy)-tert-butyldimethylsilan (8,05 g, 98 %) gereinigt.

Präparation 3

7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptanal



[0030] Eine Lösung aus Thioacetamid (2,65 g, 34,9 mmol) in Aceton (100 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 2-Brom-4'-methoxyacetophenon (8,0 g, 34,9 mmol) in Aceton (100 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt und mit kaltem Aceton (30 ml) unter Bildung von Thioacetimidsäure-2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethylesterhydrobromid (10,25 g, 96 %) gewaschen.

[0031] Ein Gemisch aus Thioacetimidsäure-2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethylesterhydrobromid (10,0 g, 32,9 mmol) und Zink(II)chlorid (4,50 g, 33,0 mmol) in Methanol (80 ml) wird am Rückfluss unter Stickstoffschutz für 6,5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, langsam mit gesättigtem NaHCO_3 (300 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (2×400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) unter Bildung von 4-(4-Methoxyphenyl)-2-methylthiazol (6,24 g, 92 %) gereinigt.

APCI Massenspektrum m/z 206 $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS} + \text{H}]^+$.

[0032] Eine Lösung aus tert-Butyllithium (26,35 mmol, 15,5 mmol, 1,7 M in Hexan) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 4-(4-Methoxyphenyl)-2-methylthiazol (6,15 g, 29,9 mmol) in entgastem wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (100 ml) bei -78°C unter Stickstoff gegeben und die Lösung wird für 45 Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus (6-Bromhexyloxy)-tert-butyldimethylsilan (7,20 g, 24,4 mmol) über 5 min gegeben und das Gemisch wird für 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C erwärmt, mit NH_4Cl (200 ml) und Kochsalzlösung (250 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (5:1) unter Bildung von 2-[7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)heptyl]-4-(4-methoxyphenyl)thiazol (6,27 g, 50 %) gereinigt.

[0033] Eine Lösung aus 1 N Tetra-n-butylammoniumfluorid (25,0 mmol, 25 ml, 1 M Lösung in THF) wird tropfenweise über 10 Minuten zu einer Lösung aus 2-[7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)heptyl]-4-(4-methoxyphenyl)thiazol (6,27 g, 14,9 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Kochsalzlösung (150 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Das rohe Produkt wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:2) unter Bildung von 7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptan-1-ol (4,07 g, 89 %) gereinigt.

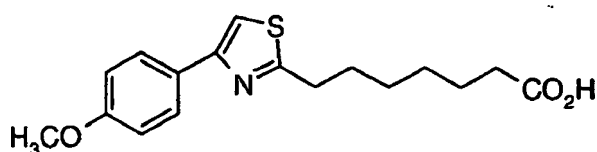
APCI Massenspektrum m/z 306 $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

[0034] Wasserfreies Dimethylsulfoxid (0,25 ml, 3,52 mmol) wird tropfenweise über 2 Minuten zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (393 mg, 3,10 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) bei -78°C unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 20 Minuten gerührt. Eine Lösung aus 7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptan-1-ol (0,609 g, 1,99 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wird tropfenweise über 5 Minuten zugegeben und dann wird das Gemisch für 30 Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wird Triethylamin (1,0 ml, 7,2 mmol) gegeben, gerührt und das Reaktionsgemisch wird für 40 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt, mit Kochsalzlösung (3×30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptanal (0,6 g, 99 %) entfernt.

APCI Massenspektrum m/z 304 $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

Beispiel 31

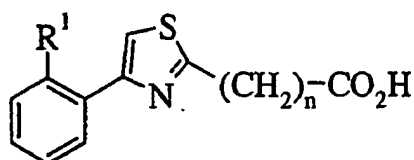
7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäure



[0035] 2-Methyl-2-buten (7,0 ml) und Natriumhypochlorid (2,51 g, 27,75 mmol) werden zu einer Lösung aus 7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptanal (4,02 g, 13,25 mmol) und Kaliumdihydrogenphosphat (3,10 g, 22,78 mmol) in tert-Butanol (60 ml) und Wasser (12 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wird für

40 Minuten gerührt, mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt und mit Kochsalzlösung (3 × 200 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Methanol/Methylenchlorid (1:19) gereinigt und der Rückstand wird mit Hexan/Methylenchlorid unter Bildung von 7-[4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäure (3,91 g, 88 %) gereinigt.
APCI m/z 320 [C₁₇H₂₃NO₃S + H]⁺.

[0036] Die Beispiele 32 und 33, die Verbindungen der Formel II(b), die unten in Tabelle 2 angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 31 hergestellt.

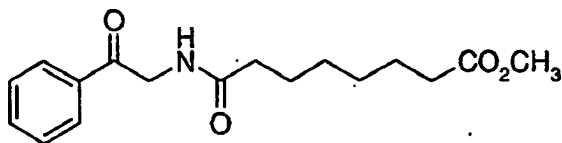


II(b)

Tabelle 2: Verbindungen der Formel (II)b

Beispiel	R¹	n	Massenspektrum m/z
32	OCH ₃	6	318 [C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S - H] ⁻
33	OH	6	314 [C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S - H] ⁻
181	OH	4	276 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S - H] ⁻

Präparation 4 7-(2-Oxo-2-phenylethylcarbamoyl)heptansäuremethylester

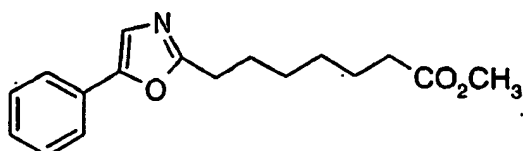


[0037] 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDC) (8,5 g, 44,3 ml) wird zu einer Lösung aus 2-Amino-1-phenylethanol (5,0 g, 36,4 mmol), Suberinsäuremonomethylester (6,85 g, 36,4 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, 5,0 g, 37,0 mmol) in THF (200 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat (600 ml) verdünnt, mit 1 N HCl (2 × 150 ml), Kochsalzlösung (2 × 150 ml), NaHCO₃ (2 × 150 ml) und Kochsalzlösung (150 ml) verdünnt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-(2-Hydroxy-2-phenylethylcarbamoyl)heptansäuremethylester (10,3 g, 91 %) entfernt, das im folgenden Schritt ohne Reinigung verwendet wird.

[0038] Dess-Martin Periodinan (16,5 g, 38,7 mmol) wird zu einer Lösung aus 7-(2-Hydroxy-2-phenylethylcarbamoyl)heptansäuremethylester (10,2 g, 33,3 mmol) in Methylenchlorid (360 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben, gerührt und das Gemisch wird für 4 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert, mit Ethylacetat (3 × 100 ml) gewaschen und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (60:40) unter Bildung von 7-(2-Oxo-2-phenylethylcarbamoyl)heptansäuremethylester (7,33 g, 72 %) gereinigt.

Beispiel 34

7-(5-Phenylloxazol-2-yl)heptansäuremethylester



[0039] Eine Lösung aus 7-(2-Oxo-2-phenylethylcarbamoyl)heptansäuremethylester (7,05 g, 23,1 mmol) und

Kohlenstofftetrabromid (11,3 g, 34,3 mmol) in Methylenchlorid wird über 40 Minuten zu einem Gemisch aus Triphenylphosphin (9,0 g, 34,3 mmol) und DMAP (5,51 g, 45,1 mmol) in Methylenchlorid (500 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird für 30 Minuten gerührt und zusätzliches Triphenylphosphin (2,6 g, 9,92 mmol) und Tetrabromkohlenstoff (3,35 g, 10,1 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird für weitere 20 Minuten gerührt, durch Celite filtriert und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) gewaschen. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (70:30) unter Bildung von 7-(5-Phenyloxazol-2-yl)heptansäuremethylester (2,75 g, 41 %) gereinigt.

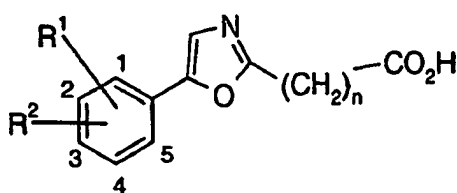
Beispiel 35

7-(5-Phenyloxazol-2-yl)heptansäure

[0040] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (1,80 g, 45,0 mmol) in Wasser (30 ml) wird zu einer Lösung aus 7-(5-Phenyloxazol-2-yl)heptansäuremethylester (9,0 g, 31,3 mmol) in Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 4 Stunden gerührt. Der pH des Gemisches wird mit 1 N HCl auf 2 eingestellt und mit Ethylacetat (500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat/Hexan unter Bildung von 7-(5-Phenyloxazol-2-yl)heptansäure (7,3 g, 85 %) kristallisiert.

APCI Massenspektrum m/z 272 $[C_{16}H_{19}NO_3 - H]^-$.

[0041] Die Beispiele 36 und 41, die Verbindungen der Formel II(c), die unten in Tabelle 3 angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 35 hergestellt.



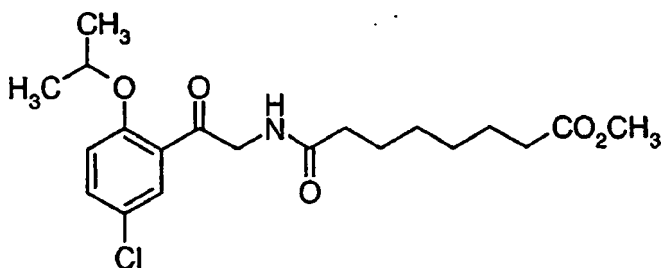
II(c)

Tabelle 3: Verbindungen der Formel II(c)

Beispiel	R ¹ (Position am dem Ring)	R ² (Position auf dem Ring)	n	Massenspektrum m/z
36	OCH ₃ (3)	H	6	302 $[C_{17}H_{21}NO_4 - H]^-$
37	OH (1)	Cl (4)	6	321 $[C_{16}H_{18}ClNO_4 - H]^-$
38	OCH ₃ (1)	OCH ₃ (4)	6	332 $[C_{18}H_{23}NO_5 - H]^-$
39	OH (1)	H	4	260 $[C_{14}H_{15}NO_4 - H]^-$
40	OCH ₃ (1)	H	6	302 $[C_{17}H_{21}NO_4 - H]^-$
41	OH (1)	H	6	288 $[C_{16}H_{19}NO_4 - H]^-$

Präparation 5

7-[2-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester



[0042] 2-Iodpropan (63,3 ml, 633 mmol) wird tropfenweise zu einer Suspension aus 1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)ethanon (90,0 g, 528 mmol) und Kaliumcarbonat (109,46 g, 792 mmol) in DMF (1000 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird bei 80°C für 22 Stunden erhitzt. Es wird abgekühlt und das Gemisch wird filtriert und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (1 l) verdünnt, mit Wasser (300 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter Bildung von 1-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanon (104,78 g, 93 %) entfernt.

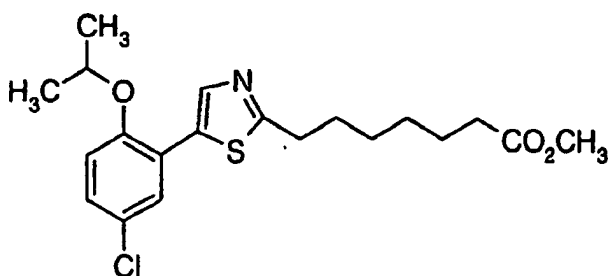
[0043] Kupfer(II)bromid (199 g, 891 mmol) wird portionsweise zu einer Lösung aus 1-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanon (94,74 g, 446 mmol) in Ethylacetat (500 ml) und Chloroform (500 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 4,5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und durch eine Kissen aus Celite Vakuum filtriert und mit Ethylacetat (1 l) gewaschen. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck unter Bildung von 2-Brom-1-(5-chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanon (128,46 g, 98 %) entfernt.

[0044] Hexamethylentetramin (36,14 g, 258 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-Brom-1-(5-chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanon (75,17 g, 258 mmol) in Chloroform (400 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und für 2 Tage gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und über Nacht unter verringertem Druck getrocknet. Die Feststoffe werden in Methanol (350 ml) suspendiert, auf 0°C gekühlt und langsam mit konzentriertem HCl (113 ml, 1365 mmol) behandelt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 40 Stunden gerührt. Dann wird das Gemisch für weitere 4 Stunden auf 55°C erwärmt. Die Feststoffe werden durch Filtration entfernt und das Filtratlösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung eines Feststoffs entfernt. Der Feststoff wird mit Diethylether behandelt. Das entstehende Material wird durch Filtration unter Bildung von 2-Amino-1-(5-chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanonhydrochlorid gesammelt, das im nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet wird.

[0045] Diisopropylethylamin (99 ml 568 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus EDC HCl (38,01 g, 198 mmol), HOBT (19,19 g, 142 mmol) und Octandionsäuremonomethylester (53,44 g, 1,42 mmol) in Methylenchlorid (800 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 Stunde gerührt. 2-Amino-1-(5-chlor-2-isopropoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (53,44 g, 142 mmol) wird zu dem Gemisch gegeben und es wird für 18 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat verdünnt (300 ml), mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (4:6 bis 0:10) unter Bildung von 7-[2-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester (23,87 g, 23 % über drei Schritte) gereinigt.

Beispiel 42

7-[5-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester



[0046] Lawesson's Reagenz (31,03 g, 77 mmol) wird zu einer Lösung aus 7-[2-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester (21,80 g, 55 mmol) in THF (550 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:3) unter Bildung von 7-[5-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester (9,96 g, 46 %) gereinigt.

Beispiel 43

7-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester

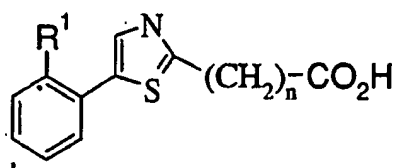
[0047] Aluminium(III)chlorid (6,67 g, 50 mmol) wird portionsweise zu einer Lösung aus 7-[5-(5-Chlor-2-isopropoxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester (9,90 g, 25 mmol) in Methylenchlorid (300 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt, mit gesättigtem wässrigem Natriumsulfat Na_2SO_4 (150 ml) behandelt und für 1 Stunde gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt, mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:9 bis 1:1) unter Bildung von 7-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester (5,67 g, 64 %) gereinigt.

Beispiel 44

7-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäure

[0048] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (2,60 g, 65 mmol) wird in Wasser (50 ml) zu einer Lösung aus 7-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäuremethylester (5,76 g, 16 mmol) in Methanol (100 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für insgesamt 1,5 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) gewaschen, auf 0°C gekühlt und mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert. Der Niederschlag wird durch Filtration unter Bildung von 7-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]heptansäure (5,21 g, 95 %) gesammelt: APCI Massenspektrum m/z 338 $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S} - \text{H}]^-$.

[0049] Die Beispiele 45 bis 47, die Verbindungen der Formel II(d), die unten in Tabelle 4 angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 44 hergestellt.



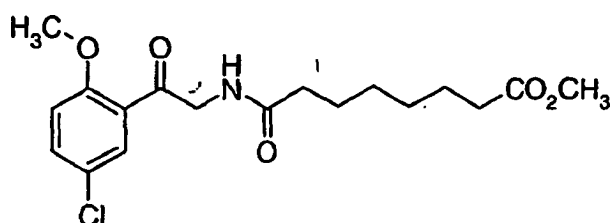
II(d)

Tabelle 4: Verbindungen der Formel II(d)

Beispiel	R¹	n	Massenspektrum m/z
45	OCH_3	6	320 $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$
46	OH	6	304 $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} - \text{H}]^-$
47	OH	4	276 $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S} - \text{H}]^-$

Präparation 6

7-[2-(2-Methoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester

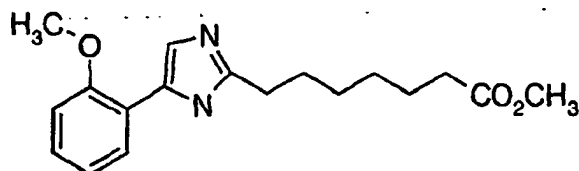


[0050] Triethylamin (8,1 g, 79,9 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 2-Amino-1-(2-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (13,6 g, 67,4 mmol) und Octandionsäuremonomethylester (14,0 g, 74,2 mmol) in Methylenchlorid (600 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben und dann wird EDC HCl (15,5 g, 81,0 mmol) zugege-

ben. Das Gemisch wird für 4 Stunden gerührt und unter Rühren für weitere 18 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird in Ethylacetat (1,2 l) verdünnt, nacheinander mit Wasser (300 ml), 1 N HCl (300 ml), Kochsalzlösung (300 ml), gesättigter Natriumbicarbonatlösung (300 ml) und Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-[2-(2-Methoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester (20,0 g, 88 %) entfernt, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 48

7-[5-(2-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptansäuremethylester



[0051] Ein Gemisch aus Ammoniumacetat (16,5 g, 214 mmol) und 7-[2-(2-Methoxyphenyl)-2-oxoethylcarbamoyl]heptansäuremethylester (14,2 g, 42,3 mmol) wird in Essigsäure (300 ml) am Rückfluss unter Stickstoff für 15 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (500 ml) verdünnt und der pH wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung auf pH 8 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit zusätzlichem Ethylacetat (200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat unter Bildung von 7-[5-(2-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptansäuremethylester (5,86 g, 44 %) gereinigt. APCI Massenspektrum m/z 317 $[C_{18}H_{24}N_2O_3 + H]^+$.

Beispiel 49

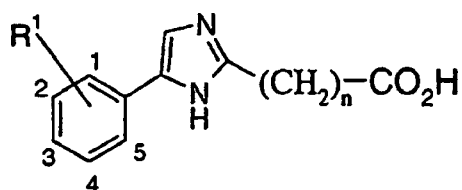
7-[5-(2-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptansäure

[0052] Eine Lösung aus Natriumhydroxid (1,85 g, 46 mmol) in Wasser (40 ml) wird zu einer Lösung aus 7-[5-(2-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptansäuremethylester (5,84 g, 185 mmol) in Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird bei 40°C für 4,5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und mit 1 N HCl (46 ml) behandelt und für 30 Minuten am Rückfluss erhitzt.

[0053] Der Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser (3 × 30 ml) gewaschen und unter verringertem Druck für 12 Stunden getrocknet. Der Feststoff wird mit Methylenchlorid (50 ml) am Rückfluss für 40 min behandelt und durch Filtration unter Bildung von 7-[5-(2-Methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]heptansäure (4,27 g, 77 %) gesammelt.

APCI Massenspektrum m/z 301 $[C_{17}H_{22}N_2O_3 - H]^-$.

[0054] Die Beispiele 50 bis 55, die Verbindungen der Formel II(e), die unten in Tabelle 5 angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 49 hergestellt.



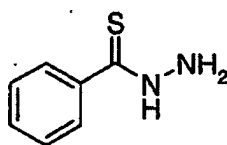
II(e)

Tabelle 5: Verbindungen der Formel II(e)

Beispiel	R ¹ (Position auf dem Ring)	n	Massenspektrum m/z
50	H	6	271 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ - H] ⁺
51	OCH ₃ (3)	6	301 [C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ - H] ⁺
52	OH (3)	6	287 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ - H] ⁺
53	OH (1)	6	287 [C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ - H] ⁺
54	OCH ₃ (1)	4	273 [C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ - H] ⁺
55	OH (1)	4	282 [C ₁₄ H ₁₅ N ₂ NaO ₃] ⁺

Präparation 7

Thiobenzoessäurehydrazid

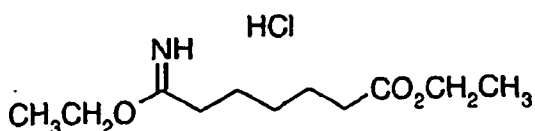


[0055] Eine Lösung aus Thiobenzoylsulfanylessigsäure (5,5 g, 26,0 mmol) in Methanol (100 ml) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus Thionylchlorid (52 ml) unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 12 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) gelöst, mit gesättigtem NaHCO₃ (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von Thiobenzoylsulfanylessigsäuremethylester (5,7 g, 97 %) entfernt.

[0056] Eine Lösung aus Thiobenzoylsulfanylessigsäuremethylester (1,9 g, 8,4 mmol) in Ethanol (30 ml) wird zu einer Lösung aus wasserfreiem Hydrazin (1 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und für 2 Stunden gerührt. Dann wird Wasser (20 ml) zugegeben und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (300 ml) gelöst, mit Wasser (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung des Thiobenzoessäurehydrazids (1,2 g, 94 %) entfernt.

Präparation 8

7-Ethoxycarbonimidoylheptansäureethylesterhydrochlorid

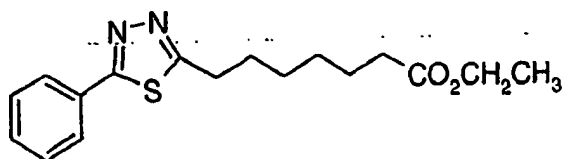


[0057] Natriumcyanid (12,5 g, 255 mmol) und Tetra-n-butylammoniumiodid (10 g, 27,0 mmol) werden portionsweise zu einer Lösung aus 7-Bromheptansäuremethylester (25 g, 105 mmol) in DMSO (300 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird bei 50°C für 4 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Diethylether (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-Cyanoheptansäureethylester (18,2 g, 94 %) entfernt.

[0058] Chlorwasserstoffgas wird in die Lösung aus 7-Cyanoheptansäureethylester (3,7 g, 20,0 mmol) in Ethanol (24 ml, 40 mmol) und Diethylether (100 ml) bei 0°C für 15 Minuten geblasen. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-Ethoxycarbonimidoylheptansäureethylester (5,4 g, > 99 %) entfernt, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 56

7-(5-Phenyl[1,3,4]thiadiazol)heptansäureethylester



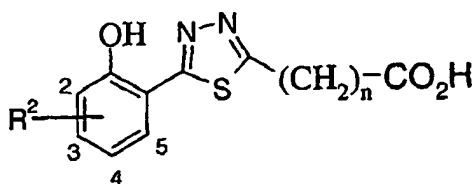
[0059] Eine Lösung aus Thiobenzoessäurehydrazid (1,2 g, 7,90 mmol) und 7-Ethoxycarbonimidoylheptansäureethylester (2,9 g, 11,0 mmol) in Ethanol (35 ml) wird unter Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) gelöst, mit Wasser (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (4:1) unter Bildung von 7-(5-Phenyl[1,3,4]thiadiazol)heptansäureethylester (1,15 g, 45 %) gereinigt.

Beispiel 57

7-(5-Phenyl)[1,3,4]thiadiazol-2-yl)heptansäure

[0060] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (1,2 g, 23 mmol) in Wasser (50 ml) wird zu einer Lösung aus 7-(5-Phenyl[1,3,4]thiadiazol)heptansäureethylester (3,4 g, 11 mmol) in THF (30 ml) und Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Der pH der wässrigen Phase wird mit konzentriertem HCl auf 3 eingestellt und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-(5-Phenyl)[1,3,4]thiadiazol-2-yl)heptansäure (2,9 g, 93 %) entfernt. APCI Massenspektrum m/z 289 $[C_{15}H_{18}N_2O_2S - H]^-$.

[0061] Die Beispiele 58–61, die Verbindungen der Formel II(f), wie sie in Tabelle 6 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 57 hergestellt.



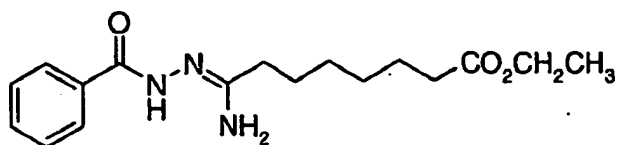
II(f)

Tabelle 6: Verbindungen der Formel II(f)

Beispiel	R ² (Position auf dem Ring)	n	Massenspektrum m/z
58	OCH ₃	6	336 $[C_{16}H_{20}N_2O_4S - H]^-$
59	H	6	305 $[C_{15}H_{18}N_2O_3S - H]^-$
60	Cl (4)	6	341 $[C_{15}H_{17}ClN_2O_3S + H]^+$
61	H	4	277 $[C_{13}H_{14}N_2O_3S - H]^-$

Präparation 9

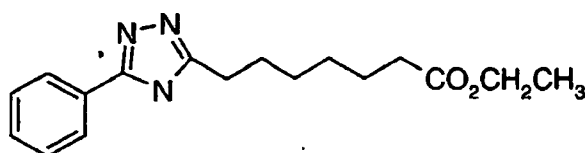
8-Amino-8-(benzoylhydrazono)octansäureethylester



[0062] Triethylamin (5,6 ml, 40 mmol) wird zu einer Lösung aus 7-Ethoxycarbonimidoylheptansäureethylester (11,0 g, 41 mmol) und Benzoessäurehydrazid (5,5 g, 40 mmol) in Ethanol (110 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 12 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) gelöst, mit gesättigtem NaHCO_3 (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 8-Amino-8-(benzoylhydrazono)octansäureethylester (8,3 g, 64 %) entfernt.

Beispiel 62

7-(5-Phenyl-4H-[1,3,4]triazol-3-yl)heptansäureethylester



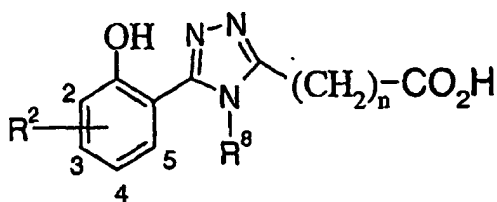
[0063] Eine Lösung aus 8-Amino-8-(benzoylhydrazono)octansäureethylester (4,2 g, 26 mmol) wird in o-Xylol (400 ml) am Rückfluss unter Stickstoff für 5 Stunden erhitzt und dann wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt, mit gesättigtem NaHCO_3 (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Methanol/Methylenchlorid (1:9) unter Bildung von 7-(5-Phenyl-4H-[1,3,4]triazol-3-yl)heptansäureethylester (2,2 g, 58 %) gereinigt.

Beispiel 63

7-(5-Phenyl-4H-[1,3,4]triazol-3-yl)heptansäure

[0064] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (1,8 g, 32 mmol) in Wasser (70 ml) wird zu einer Lösung aus 7-(5-Phenyl-4H-[1,3,4]triazol-3-yl)heptansäureethylester (4,8 g, 16 mmol) in THF (50 ml) und Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen. Der pH der wässrigen Phase wird mit konzentriertem HCl auf 3 eingestellt und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-(5-Phenyl-4H-[1,3,4]triazol-3-yl)heptansäure (4,4 g, 99 %) entfernt. APCI Massenspektrum m/z 273 $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2]^-$.

[0065] Die Beispiele 64–68, die Verbindungen der Formel II(g), wie sie in Tabelle 7 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 63 hergestellt.



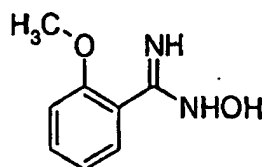
II(g)

Tabelle 7: Verbindungen der Formel II(g)

Beispiel	R ² (Position auf dem Ring)	R ⁸	n	Massenspektrum m/z
64	OCH ₃ (3)	H	6	319 [C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ - H] ⁻
65	H	H	6	289 [C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ - H] ⁻
66	Cl (4)	H	6	323 [C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ - H] ⁻
67	H	H	4	261 [C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃] ⁻
68	H	CH ₃	4	277 [C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃] ⁻

Präparation 10

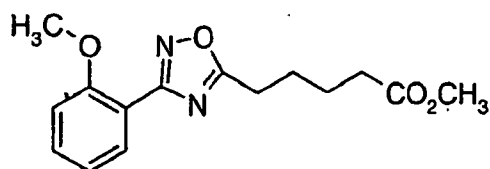
N-Hydroxy-2-methoxybenzamidin



[0066] Kaliumhydroxid (30,3 g, 225 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-Methoxybenzonitril (25,0 g, 187 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (15,77 g, 225 mmol) in Ethanol (500 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 12 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat/Hexan (1:9, 300 ml) behandelt und durch Vakuumfiltration unter Bildung von N-Hydroxy-2-methoxybenzamidin (24,0 g, 91 %) gesammelt.

Beispiel 69

5-[3-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]pentansäuremethylester



[0067] 5-Chlorcarbonylpentansäuremethylester (15,30 g, 86 mmol) wird zu einer Lösung aus N-Hydroxy-2-methoxybenzamidin (12,0 g, 71 mmol) in Pyridin (40 ml) gegeben und unter Stickstoff derartig erhitzt, dass das Gemisch am sanften Rückfluss gehalten wird. Dann wird das Gemisch am Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:19) unter Bildung von 5-[3-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]pentansäuremethylester (12,8 g, 55 %) gereinigt.

Beispiel 70

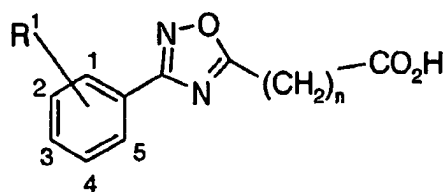
5-[3-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]pentansäure

[0068] Es wird 2 N Natriumhydroxid (20 ml) zu einer Lösung aus 5-[3-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]pentansäuremethylester (4,00 g, 13 mmol) in Methanol (100 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 3 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Diethylether (200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird auf pH 1 mit 2 N HCl eingestellt und die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung von 5-[3-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]pentansäure (3,65 g, 99 %) gesammelt.

APCI Massenspektrum m/z 275 [C₁₄H₁₆N₂O₄ - H]⁻.

[0069] Die Beispiele 71–73, die Verbindungen der Formel II(h), wie sie in Tabelle 8 unten angegeben sind,

werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 40 hergestellt.



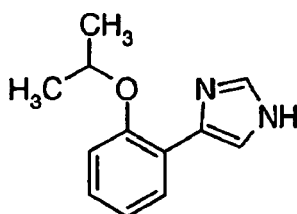
II(h)

Tabelle 8: Verbindungen der Formel II(h)

Beispiel	R¹ (Position auf dem Ring)	N	Massenspektrum
71	OH (1)	4	261 [C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ - H] ⁺
72	CH ₃ (2)	7	301 [C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ - H] ⁺
73	CF ₃ (3)	7	355 [C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ - H] ⁺

Präparation 11

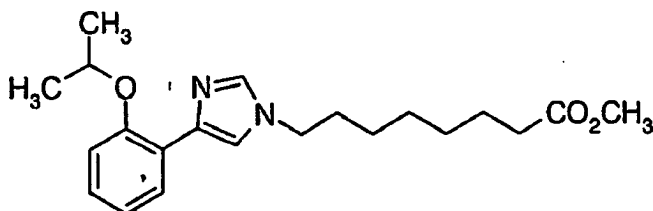
4-(2-Isopropoxyphenyl)-1H-imidazol



[0070] Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (500 mg) wird zu einer entgasten Suspension aus 4-Brom-1H-imidazol (5,0 g, 34 mmol) und 1-Isopropoxyphenylborsäure (9,19 g, 51 mmol) in Dioxan (250 ml) und 2 M Natriumcarbonatlösung (10,81 g, 102 mmol) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 21 Stunden erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt und durch ein Kissen aus Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Silicagel (20 g) behandelt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitssäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat unter Bildung des rohen 4-(2-Isopropoxyphenyl)-1H-imidazols (5,01 g, 73 %) gereinigt, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

Beispiel 74

8-[4-(2-Isopropoxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester



[0071] Natriumhydrid (1,82 g, 38 mmol) wird zu einer Suspension aus 4-(2-Isopropoxyphenyl)-1H-imidazol (5,01 g, 25 mmol) in THF (125 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und 8-Bromoctansäuremethylester (5,98 g, 25 mmol) und Tetra-n-butylammoniumiodid (0,55 g, 1,5 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 8 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (20 ml) verdünnt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt, mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Löse-

mittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 8-[4-(2-Isopropoxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester (5,16 g, 57 %) entfernt, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 75

8-[4-(2-Hydroxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester

[0072] Aluminium(III)chlorid (3,84 g, 29 mmol) wird zu einer Suspension aus 8-[4-(2-Isopropoxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester (5,16 g, 14 mmol) in Methylenchlorid (150 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit gesättigtem wässrigem Natriumsulfat (50 ml) verdünnt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt, mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Eution mit Ethylacetat/Hexan (2:8 bis 3:7) unter Bildung von 8-[4-(2-Hydroxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester (2,63 g, 57 %) gereinigt.

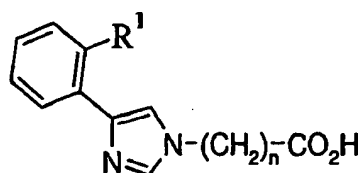
Beispiel 76

8-[4-(2-Hydroxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäure

[0073] Natriumhydroxid (1,32 g, 33 mmol) in Wasser (20 ml) wird zu einer Suspension aus 8-[4-(2-Hydroxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäuremethylester (2,60 g, 8 mmol) in Methanol (50 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 8 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) verdünnt, auf 0°C gekühlt und mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert. Der Niederschlag wird unter Bildung von 8-[4-(2-Hydroxyphenyl)imidazol-1-yl]octansäure (1,70 g, 68 %) gesammelt.

APCI Massenspektrum m/z 301 $[C_{17}H_{22}N_2O_3 - H]^-$.

[0074] Die Beispiele 77 und 78, die Verbindungen der Formel II(i), wie sie in Tabelle 9 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 76 hergestellt.



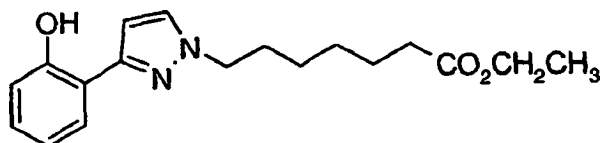
II(i)

Tabelle 9: Verbindungen der Formel II(i)

Beispiel	R¹	n	Massenspektrum m/z
77	H	7	285 $[C_{17}H_{22}N_2O_2 - H]^-$
78	OH	4	259 $[C_{14}H_{16}N_2O_3 - H]^-$

Beispiel 79

7-[3-(2-Hydroxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester



[0075] Natriumhydrid (1,50 g, 31 mmol, 60 % Suspension in Mineralöl) wird zu einer Suspension aus 2-(1H-Pyrazol-3-yl)phenol (5,0 g, 31 mmol) und 7-Bromheptansäureethylester (7,4 g, 31 mmol) in DMF (75 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 16 Stunden bei 75°C erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt, mit Was-

ser (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) unter Bildung von 7-[3-(2-Hydroxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester (4,73 g, 48 %) gereinigt.

Beispiel 80

7-[3-(2-Methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester

[0076] Natriumhydrid (900 mg, 18 mmol, 60 % Suspension in Mineralöl) wird zu einer Suspension aus 7-[3-(2-Hydroxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester (4,73 g, 15 mmol) und Iodmethan (1,1 ml, 18 mmol) in THF (70 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 12 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat (150 ml) verdünnt, mit Wasser (100 ml) gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Hexan/Ethylacetat (9:1) unter Bildung von 7-[3-(2-Methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester (3,75 g, 76 %) gereinigt.

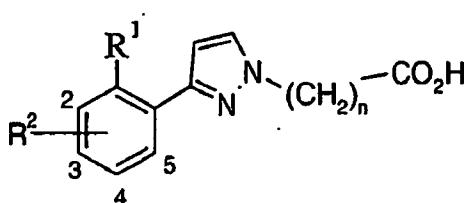
Beispiel 81

7-[3-(2-Methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäure

[0077] Es wird 2 N Natriumhydroxid (20 ml) zu einer Lösung aus 7-[3-(2-Methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäureethylester (3,75 g, 11,4 mmol) in Methanol (40 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 8 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) verdünnt, auf einen pH 3 mit 1 N HCl angesäuert, mit Ethylacetat (200 ml) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-[3-(2-Methoxyphenyl)pyrazol-1-yl]heptansäure (3,06 g, 89 %) entfernt.

APCI Massenspektrum m/z 303 $[C_{17}H_{22}N_2O_3 + H]^+$.

[0078] Die Beispiele 82–87, die Verbindungen der Formel II(j), wie sie in Tabelle 10 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 81 hergestellt.



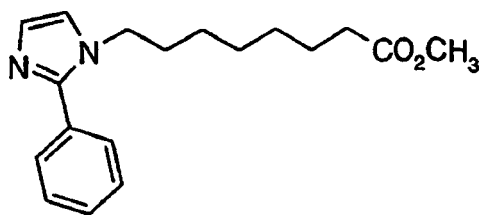
II(j)

Tabelle 10: Verbindungen der Formel II(j)

Beispiel	R ¹	R ² (Position auf dem Ring)	n	Massenspektrum m/z
82	OH	H	6	289 $[C_{16}H_{20}N_2O_3 + H]^+$
83	OH	Cl (4)	6	321 $[C_{16}H_{19}ClN_2O_3 - H]^-$
84	OH	Br (4)	6	366 $[C_{16}H_{19}BrN_2O_3 - H]^-$
85	OCH ₃	H	4	273 $[C_{15}H_{18}N_2O_3 - H]^-$
86	OH	H	4	259 $[C_{14}H_{16}N_2O_3 - H]^-$
87	OH	OCH ₃ (3)	4	291 $[C_{15}H_{18}N_2O_4 + H]^+$

Beispiel 88

8-(2-Phenylimidazol-1-yl)octansäuremethylester



[0079] Natriumhydrid (1,3 g, 42 mmol) wird zu einem Gemisch aus 2-Phenyl-1H-imidazol (5,0 g, 35 mmol), 8-Bromooctansäuremethylester (8,22 g, 35 mmol) Kaliumcarbonat (5,75 g, 42 mmol) und Tetra-n-butylammoniumiodid (0,77 g, 2 mmol) in DMF (250 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf 75°C erhitzt und für 21 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird in Chloroform (200 ml) gelöst und mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Methanol/Methylenchlorid (1:9) unter Bildung von 8-(2-Phenylimidazol-1-yl)octansäuremethylester (4,90 g, 47 %) entfernt.

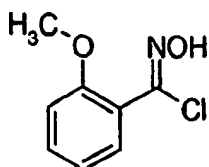
Beispiel 89

8-(2-Phenylimidazol-1-yl)octansäure

[0080] Natriumhydroxid (6,0 g, 150 mmol) in Wasser (50 ml) wird zu einer Suspension aus 8-(2-Phenylimidazol-1-yl)octansäuremethylester (7,60 g, 25 mmol) in Methanol (100 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für insgesamt 8 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (300 ml) verdünnt, auf 0°C gekühlt und mit 1 N HCl auf pH 1 eingestellt. Der Niederschlag wird gesammelt und mit Hexan unter Bildung von 8-(2-Phenylimidazol-1-yl)octansäure (4,22 g, 52 %) behandelt.
APCI Massenspektrum m/z 285 $[C_{17}H_{22}N_2O_2 - H]^-$.

Präparation 12

2-Methoxy-N-hydroxybenzolcarboximidoylchlorid

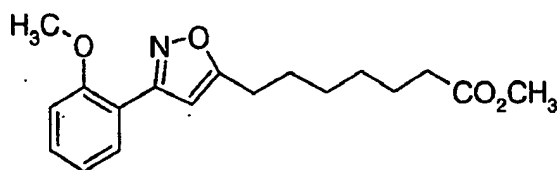


[0081] Natriumhydroxid (8,50 g, 220 mmol) in Wasser (150 ml) wird zu einer Lösung aus o-Anisaldehyd (25,0 g, 180 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (15,4 g, 220 mmol) in Ethanol (150 ml) und Wasser (150 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 1 N HCl Lösung auf pH 6 angesäuert und die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung von 2-Methoxybenzaldehydoxim (32,0 g, 99 %) gesammelt.

[0082] N-Chlorsuccinimid (8,30 g, 65 mmol) wird portionsweise zu einer Lösung aus 2-Methoxybenzaldehydoxim (10,0 g, 65 mmol) in DMF (100 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird für 5 Stunden auf 50°C erwärmt. Das Gemisch wird in Eiswasser (300 ml) gegossen, die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung von 2-Methoxy-N-hydroxybenzolcarboximidoylchlorid (9,80 g, 81 %) gesammelt.

Beispiel 90

7-[3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]heptansäuremethylester



[0083] Triethylamin (8,08 g, 80 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-Methoxy-N-hydroxybenzylcarboximidoylchlorid (8,0 g, 40 mmol) und Methyl-7-oxinoat (10,50 g, 50 mmol) in THF (100 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 24 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:9) unter Bildung von 7-[3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]heptansäuremethylester (7,80 g, 55 %) gereinigt.

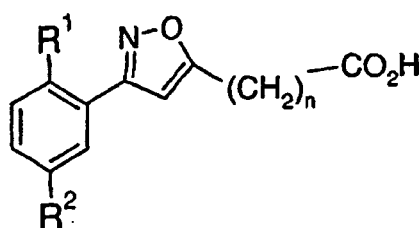
Beispiel 91

7-[3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]heptansäure

[0084] Es wird 2 N Natriumhydroxid (15 ml) zu einer Lösung aus 7-[3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]heptansäuremethylester (2,89 g, 8 mmol) in Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und für 3 Stunden gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Methyl-tert-butylether (100 ml) gewaschen. Das Gemisch wird mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von 7-[3-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]heptansäure (2,41 g, 98 %) entfernt.

APCI Massenspektrum m/z 302 $[C_{17}H_{21}INO_4 - H]^-$.

[0085] Die Beispiele 92–98, die Verbindungen der Formel II(k), wie sie in Tabelle 11 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 91 hergestellt.

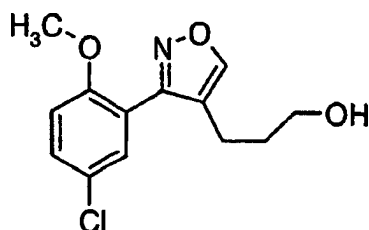


II(k)

Tabelle 11: Verbindungen der Formel II(k)

Beispiel	R ¹ (Position auf dem Ring)	R ² (Position auf dem Ring)	n	Massenspektrum m/z
92	OH	H	4	260 $[C_{14}H_{15}NO_4 - H]^-$
93	OCH ₃	Cl	4	309 $[C_{15}H_{16}ClNO_4 - H]^-$
94	OH	Cl	4	294 $[C_{14}H_{14}ClNO_4 - H]^-$
95	OH	Cl	6	322 $[C_{16}H_{18}ClNO_4 - H]^-$
96	OCH ₃	Cl	6	337 $[C_{17}H_{20}ClNO_4 - H]^-$
97	OH	H	6	288 $[C_{16}H_{19}NO_4 - H]^-$
98	OH	H	4	260 $[C_{14}H_{15}NO_4 - H]^-$

3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl]propan-1-ol



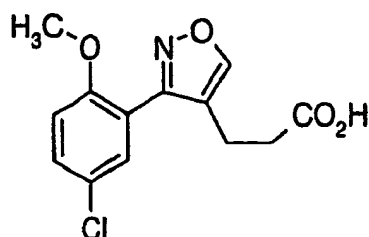
[0086] Es wird N-Chlorsuccinimid (8,6 g, 65 mmol) portionsweise zu einer Lösung aus Anisaldehydoxim (10,0 g, 65 mmol) in DMF (250 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und bei 50°C für 6 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird in Eiswasser (800 ml) gegossen und die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung von 5-Chlor-2-methoxybenzolcarboxyimidoylechlorid (13,6 g, 92 %) gesammelt.

[0087] Triethylamin (10,1 ml, 100 mmol) wird zu einer Lösung aus 5-Chlor-2-methoxybenzolcarboxyimidoylechlorid (10,9 g, 50 mmol) und Dihydropyran (4,2 g, 50 mmol) in THF (150 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 48 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösemittel werden unter verringertem Druck unter Bildung von 3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-3a-5,6,7a-tetrahydro-4H-pyrano[3,2-d]isoxazol (12,9 g, > 99 %) entfernt, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wird.

[0088] Eine Lösung aus 3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-3a-5,6,7a-tetrahydro-4H-pyrano[3,2-d]isoxazol (12,0 g, 44 mmol) in 12 N HCl (200 ml) wird bei 50°C für 24 Stunden erhitzt und dann wird das Gemisch mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:1) unter Bildung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl]propan-1-ol (8,0 g, 68 %) gereinigt.

Beispiel 99

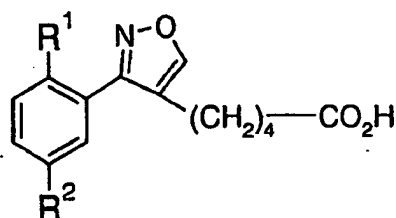
3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propionsäure



[0089] Natriumperchlorat (2,0 g, 22 mmol) und eine Bleichlösung (1 ml) werden zu einem Gemisch aus 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-4-yl]propan-1-ol (3,0 g, 11 mmol), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy (50 mg) in Acetonitril (30 ml) und gesättigter Kaliumphosphatlösung (30 ml) bei 35°C gegeben und das Gemisch wird für 12 Stunden gerührt. Der pH des Gemisches wird mit 2 N NaOH Lösung eingestellt und gesättigte Natriumsulfatlösung (40 ml) wird zugegeben. Das Gemisch wird mit tert-Butylmethylether (2 × 20 ml) gewaschen, mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel werden unter verringertem Druck unter Bildung von 3-[3-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-5-yl]propionsäure (2,65 g, 85 %) entfernt.

APCI Massenspektrum m/z 280 [C₁₃H₁₂ClNO₄ – H]⁺.

[0090] Die Beispiele 100–102, die Verbindungen der Formel II(I), wie sie in Tabelle 12 unten angegeben sind, werden durch dasselbe Verfahren wie in der Herstellung von Beispiel 99 hergestellt.

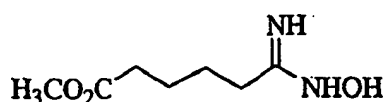


II(I)

Tabelle 12: Verbindungen der Formel II(I)

Beispiel	R ¹	R ²	Massenspektrum m/z
100	OH	H	260 [C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ - H] ⁻
101	OCH ₃	Cl	308 [C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄ - H] ⁻
102	OH	Cl	294 [C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄ - H] ⁻

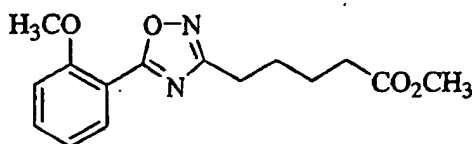
Präparation 14



[0091] Natriumcarbonat (4,5 g, 42 mmol) wird zu einer Lösung aus im Handel erhältlichem 5-Cyanopentansäuremethylester (5,0 g, 35 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (2,9 g, 42 mmol) in Ethanol (100 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 5,5 h erhitzt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und das Lösemittel wird unter verringertem Druck unter Bildung von rohem Methyl-5-(N-hydroxycarbamido)pentanoat (5,3 g, 87 % Ausbeute) entfernt, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 103

Methyl-5-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat



[0092] 2-Methoxybenzoylchlorid (5,20 g, 35 mmol) wird zu einer Lösung aus Methyl-5-(N-hydroxycarbamido)pentanoat (5,3 g, 34 mmol) in Pyridin (50 ml) unter Stickstoff bei 0°C gegeben und dann wird das Gemisch unter Rückfluss für 6 h erhitzt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 N HCl gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Blitsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:4) unter Bildung von Methyl-5-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat (3,4 g, 33 % über zwei Schritte) gereinigt:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,7-1,85 (m, 2 H), 1,85-2,00 (m, 2 H), 2,35 (t, 2 H), 2,95 (t, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,00 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 8,00 (d, 1 H).

Beispiel 104

5-[5-(2-Methoxyphenyl)[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentansäure

[0093] Eine Lösung aus 2 N Natriumhydroxid (20 ml) wird zu einer Lösung aus Methyl-5-[5-(2-methoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat (3,4 g, 11 mmol) in Methanol (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben und das Gemisch wird für 3,5 h gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand wird mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Diethylether (200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase

wird mit 1 N HCl auf pH 1 eingestellt und die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung von 5-[5-(2-Methoxyphenyl)[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentansäure (2,2 g, 72 %) gesammelt.
APCI MS m/z 275 $[C_{14}H_{16}N_2O_4 - H]^-$.

Beispiel 105

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentansäure

[0094] Bortribromid (4,9 ml, 51,7 mmol) wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung aus Methyl-5-[5-(2-methoxyphenyl)[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat (3,0 g, 10,3 mmol) in Methylenchlorid (70 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Es kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird für 5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt, Methanol (20 ml) wird tropfenweise zugegeben und kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösemittel werden unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Blitzsäulenchromatographie auf Silicagel unter Elution mit Ethylacetat/Hexan (1:9) unter Bildung von Methyl-5-[5-(2-hydroxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat gereinigt, das ohne weitere Reinigung verwendet wird. Eine Lösung aus Natriumhydroxid (800 mg, 20 mmol) in Wasser (15 ml) wird zu einer Lösung aus Methyl-5-[5-(2-hydroxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]pentanoat (2,6 g, 9,4 mmol) in Methanol (30 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch wird für 2 Stunden gerührt. Der pH des Gemisches wird mit 1 N HCl auf 2 eingestellt und mit Ethylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (3 × 150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Hexan/Ethylacetat behandelt und die Feststoffe werden durch Vakuumfiltration unter Bildung der Titelverbindung (2,4 g, 89 % über zwei Schritte) gesammelt.
APCI MS m/z 261 $[C_{13}H_{14}N_2O_4 - H]^-$.

Präparation 15

5-[2-(2-Methoxyphenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]pentansäuremethylester

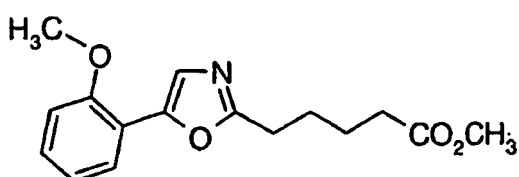
[0095] Natriumazid (2,14 g, 32,92 mmol) wird zu einer Lösung aus 2-Brom-2'-methoxyacetophenon (5,01 g, 21,87 mmol) in 75 ml DMSO gegeben. Das Gemisch wird bei Umgebungstemperatur für 19 Stunden gerührt und es wird mit 250 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird mit Ether (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung von 3,54 g an 2-Azido-1-(2-methoxyphenyl)ethanon konzentriert.

[0096] 2-Azido-1-(2-methoxyphenyl)ethanon (3,54 g, 18,5 mmol) wird in 1328 ml MeOH und 9 ml konzentrierter HCl gelöst. Es werden 943 mg aus 10 % Pd/C zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 60 psi aus H_2 für 5 Stunden Umgebungstemperatur ausgesetzt. Der Katalysator wird durch ein Kissen aus Celite abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum unter Bildung von 3,74 g an rohem 2-Amino-1-(2-methoxyphenyl)ethanon als Hydrochloridsalz konzentriert.

[0097] 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (3,57 g, 18,62 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (463,8 mg, 3,79 mmol) und Adipinsäuremonomethylester (2,97 g, 18,55 mmol) werden in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst und können bei Raumtemperatur für 45 Minuten rühren. Rohes 2-Amino-1-(2-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (3,74 g, 18,55 mmol) und Triethylamin (3,75 g, 37,1 mmol) werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben und es kann bei Umgebungstemperatur für 22 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit 200 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 1 N HCl (2 ×), gesättigtem wässrigem $NaHCO_3$ (2 ×) und Kochsalzlösung (1 ×) gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Trocknungsmittel wird filtriert und im Vakuum unter Bildung von 4,57 g des Titelprodukts (80 %) konzentriert.
Massenspektrum: m/z = 308,1 (M+H).

Beispiel 106

5-[5-(2-Methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0098] 5-[5-(2-Methoxyphenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]pentansäuremethylester (4,57 g, 14,87 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (3,56 g, 29,14 mmol) werden in 150 ml CH_2Cl_2 gelöst und das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gekühlt. Triphenylphosphindibromid (12,32 g, 1,96 mmol) wird zu der Reaktion portionsweise über 15 Minuten gegeben. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur erhöht und kann für 12 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit Wasser und Kochsalzlösung (2 ×) gewaschen. Die organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird filtriert und im Vakuum unter Bildung des rohen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie unter Elution mit Hexan/Ethylacetatgemischen unter Bildung von 2,47 g des Titelprodukts (57 %) gereinigt. Massenspektrum: $m/z = 290,1$ (M+H).

Beispiel 107

5-[5-(2-Methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0099] 5-[5-(2-Methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,47 g, 8,54 mmol) wird in 40 ml Dioxan gelöst und eine Lösung aus LiOH (1,0344 g, 43,19 mmol) in 20 ml Wasser wird zu der Lösung gegeben. Die Reaktion kann bei Umgebungstemperatur für 21 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit 5 N HCl angesäuert und das Reaktionsgemisch wird im Vakuum zur Entfernung des Dioxans konzentriert. Der wässrige Rückstand wird mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung eines rohen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc/Hexan unter Bildung von 1,7692 g des Titelprodukts (75 %) umkristallisiert. Massenspektrum: $m/z = 276,1$ (M+H).

Präparation 16

5-[2-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]pentansäuremethylester

[0100] 5'-Chlor-2'-hydroxyacetophenon (15,3594 g, 90,03 mmol) wird in 100 ml wasserfreiem Acetonitril in einem Druckgefäß gelöst. K_2CO_3 (13,7541 g, 99,52 mmol) und MeI (25,56 ml, 180,06 mmol) werden zu dem Gefäß gegeben. Das Gefäß wird verschlossen und das Reaktionsgemisch wird für 18 Stunden auf 85°C erhitzt. Die Reaktion wird abgekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Et_2O und H_2O aufgeteilt. Die organische Phase wird mit 2 N NaOH (2 ×) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung von 13,15 g an 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (79 %) konzentriert.

[0101] CuBr_2 (29,44 g, 131,81 mmol) wird in 150 ml EtOAc suspendiert und am Rückfluss erhitzt. 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (13,15 g, 71,23 mmol) wird in 100 ml CHCl_3 gelöst und tropfenweise zu der Reaktion gegeben. Nach 4 Stunden wird die Reaktion unter Entfernung der Feststoffe filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird in EtOAc gelöst. Die organische Phase wird mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung von 17,07 g an 2-Brom-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanon konzentriert.

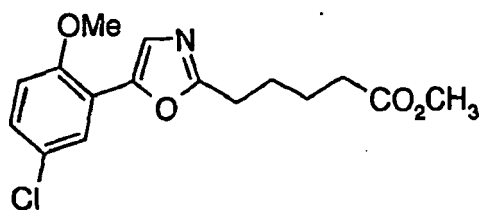
[0102] 2-Brom-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (17,07 g, 64,78 mmol) wird in 150 ml CHCl_3 gelöst und Hexamethylentetramin (9,09 g, 64,84 mmol) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion kann bei Umgebungstemperatur für 23 Stunden rühren. Die Feststoffe werden durch Filtration gesammelt und die Feststoffe werden mit Et_2O gewaschen. Der Feststoff wird in 100 ml MeOH aufgeschlämmt und 50 ml konzentrierte HCl werden tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wird am Rückfluss erhitzt und kann für 23 Stunden rühren. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur gekühlt und die Feststoffe werden abfiltriert. Das Filtrat wird in MeOH aufgeschlämmt und wieder werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt. Das Filtrat wird unter Bildung von 10,99 g an 2-Amino-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid konzentriert.

[0103] 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (8,0362 g, 41,92 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (1,0525 g, 8,62 mmol) und Adipinsäuremonomethylester (6,71 g, 41,90 mmol) in 100 ml CH_2Cl_2 werden zugegeben und es kann bei Raumtemperatur für 45 Minuten rühren. Rohes 2-Amino-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (10,99 g, 46,55 mmol) und Triethylamin (9,42 g, 93,1 mmol) werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben und es kann bei Umgebungstemperatur für 21 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit 200 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 1 N HCl (2 ×), gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (2 ×) und Kochsalzlösung (1 ×) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung von 9,39 g des rohen Titelprodukts konzentriert.

Massenspektrum: $m/z = 342$ (M+H).

Beispiel 108

5-[5-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0104] 5-[2-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]pentansäuremethylester (9,39 g, 27,47 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (6,54 g, 53,53 mmol) werden in 250 ml CH_2Cl_2 gelöst und das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gekühlt. Triphenylphosphindibromid (22,54 g, 53,40 mmol) wird zu der Reaktion portionsweise über 15 Minuten gegeben. Die Reaktion wird auf Umgebungstemperatur erhöht und kann für 17 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit Wasser (1 $\times$) und Kochsalzlösung (2 $\times$) gewaschen. Die organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung eines rohen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie unter Elution mit Hexan/Ethylacetatgemischen unter Bildung von 4,38 g des Titelprodukts (49 %) gereinigt. Massenspektrum: $m/z = 324,1$ (M+H).

Beispiel 109

5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester

[0105] 5-[5-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (4,174 g, 12,89 mmol) wird in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung wird auf -78°C gekühlt. Bortribromid (48,9 ml einer 1 M Lösung in CH_2Cl_2) wird tropfenweise zu der Reaktion gegeben und sie wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und kann für 27 Stunden rühren. Die Reaktion wird auf -78°C gekühlt und durch die Zugabe von 100 ml MeOH tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch gestoppt. Die Reaktion kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird für 19 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 gelöst und mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung eines rohen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird mittels Silicagelchromatographie unter Elution mit Hexan/Ethylacetatgemischen unter Bildung von 3,26 g des Titelprodukts (82 %) gereinigt. Massenspektrum: $m/z = 310,09$ (M+H).

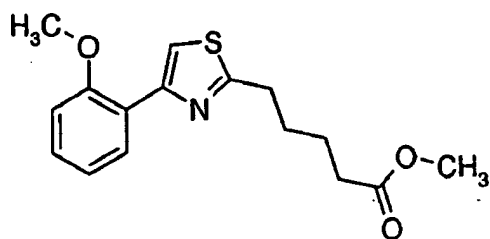
Beispiel 110

5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0106] 5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,26 g, 10,52 mmol) werden in 50 ml Dioxan gelöst und eine Lösung aus LiOH (1,2671 g, 50,91 mmol) in 25 ml Wasser wird zugegeben. Die Reaktion kann bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden rühren. Die Reaktion wird mit 5 N HCl angesäuert und das Reaktionsgemisch wird im Vakuum unter Entfernung des Dioxans konzentriert. Der wässrige Rückstand wird mit EtOAc (3 $\times$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und im Vakuum unter Bildung eines rohen Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird in kaltem EtOAc behandelt. Das Produkt wird mittels Filtration unter Bildung von 1,8837 g des Titelprodukts (60 %) gesammelt. Massenspektrum: $m/z = 296,1$ (M+H).

Beispiel 111

5-[4-(2-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0107] Gasförmiger Ammoniak wird durch ein Gasdispersionsröhrchen durch eine schnell gerührte 0°C Lösung aus Methyladipoylchlorid (17,0 ml, 100,0 mmol) in Dioxan (200 ml, wasserfrei) für 30 Minuten geblasen. Sie kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 1 Stunde wird das feste Ammoniumchlorid abfiltriert und die Mutterlauge wird unter Bildung von 20 g eines weißen Feststoffs konzentriert. Es wird 20 % i-PrOH/CHCl₃ zu dem Material gegeben, über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 5-Carbamoylpentansäuremethylester (15,09 g, 95 %) konzentriert.

[0108] THF (200 ml, wasserfrei) wird zu einem verschlossenen Röhrchen, das 5-Carbamoylpentansäuremethylester (11,94 g, 75,0 mmol) und Phosphorsäurepentasulfid (16,67 g, 37,5 mmol) enthält, gegeben. Das Gefäß wird mit N₂ gespült, verschlossen und für 75 Minuten ultraschallt. Die Feststoffe werden aufgebrochen und verschlossen unter N₂ bei Raumtemperatur für 50 Stunden gerührt. Sie werden konzentriert, mit kochendem CHCl₃ behandelt und heiß (3 ×) filtriert. Die vereinigten Mutterlaugen werden unter Bildung von 14,5 g eines gelben Rückstands konzentriert. Der Rückstand wird mittels Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–60 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 5-Thiocarbamoylpentansäuremethylester (7,72 g, 59 %) gereinigt.

[0109] THF (125 ml, wasserfrei) wird zu einem verschlossenen Gefäß gegeben, das 5-Thiocarbamoylpentansäuremethylester (7,25 g, 41,4 mmol) und 2-Brom-2'-methoxyacetophenon (9,48 g, 41,4 mmol) enthält. Das Gefäß wird mit N₂ gespült, verschlossen und bei 80°C über Nacht erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, EtOAc wird zugegeben und es wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃ Lösung, Kochsalzlösung gewaschen und aus jeder wässrigen Phasen mit EtOAc rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 18 Gramm eines purpurfarbenen Rückstands konzentriert. Es wird auf SiO₂ absorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (9,7 g, 77 %) gereinigt. TLC (30 % EtOAc/Hexan) R_f = 0,38. MS (IS) 306 (M+1)⁺.

Beispiel 112

5-[4-(2-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäure

[0110] Eine Lösung aus LiOH × H₂O (2,62 g, 62,5 mmol) in Wasser (60 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[4-(2-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,82 g, 12,5 mmol) in Dioxan (120 ml) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 5 N HCl Lösung auf pH 1 angesäuert und unter Entfernung des Großteils an Dioxan konzentriert. Der Rückstand wird zwischen 20 i-PrOH/CHCl₃ und 1 N HCl Lösung aufgeteilt und die Phasen werden getrennt. Es wird aus der wässrigen Phase mit 20 % i-PrOH/CHCl₃ rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 3 g eines pinkfarbenen Öls konzentriert. Eine Umkristallisation aus EtOAc ergibt die Titelverbindung (2,52 g, 69 %). MS (IS) 292 (M+1)⁺.

Beispiel 113

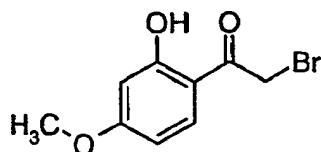
5-[4-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäure

[0111] 5-[4-(2-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,20 g, 10,5 mmol) wird in Essigsäure (50 ml, Eisessig) gelöst, HBr (50 ml, 48 % wässrige Lösung) wird zugegeben und es wird am Rückfluss unter N₂ für 6 Stunden erhitzt. Zusätzliches HBr (20 ml, 48 % wässrige Lösung) wird zugegeben und es wird am Rückfluss unter N₂ über Nacht erhitzt. Der pH wird mit 5 N NaOH Lösung auf 4 eingestellt, mit EtOAc (2 ×)

extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung von 2,64 g eines hellbraunen Feststoffs konzentriert. Eine Umkristallisation aus EtOAc/Hexan ergibt die Titelverbindung (2,14 g, 74 %).
MS (IS) 278 ($\text{M}+1$)⁺.

Präparation 17

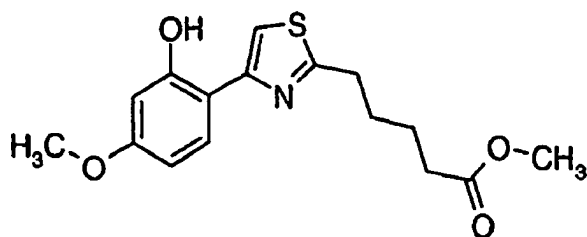
2-Brom-1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethanon



[0112] Eine Suspension aus Kupfer(II)bromid (16,79 g, 75,2 mmol) in EtOAc (40 ml) wird unter Rückfluss unter N_2 erhitzt. Eine Lösung aus 2'-Hydroxy-4'-methoxyacetophenon (7,48 g, 45,0 mmol) in CHCl_3 (40 ml) wird tropfenweise zu der Suspension über 3 Minuten gegeben. Es wird ein Trocknungsröhrchen an der Spitze des Kühlers angebracht und für 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt und unter N_2 über Nacht gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Filterkuchen wird mit EtOAc und CHCl_3 gewaschen und die Mutterlauge wird unter Bildung von 12,75 g eines grünen öligen Feststoffs konzentriert. Sie wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der rohen Titelverbindung (etwa 75 rein) (8,5 g, 77 %) gereinigt.

Beispiel 114

5-[4-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0113] Es wird THF (50 ml, wasserfrei) zu einem Rundbodenkolben gegeben, der 5-Thiocarbamoylpentansäuremethylester (2,63 g, 15,0 mmol) und 2-Brom-1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethanon (4,90 g, 15,0 mmol, 75 % rein) enthält. Es wird am Rückfluss unter N_2 über Nacht erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, EtOAc wird zugegeben, es wird mit gesättigter NaHCO_3 Lösung und Kochsalzlösung gewaschen und aus jeder wässrigen Phase mit EtOAc rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung von 8 g eines gelben Feststoffs konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan gefolgt von einer Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit CHCl_3 unter Bildung der Titelverbindung (2,69 g, 56 %) gereinigt.

MS (IS) 322 ($\text{M}+1$)⁺.

Beispiel 115

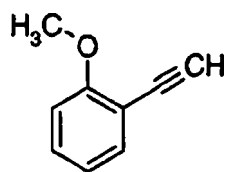
5-[4-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäure

[0114] Eine Lösung aus $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (1,76 g, 41,9 mmol) in Wasser (25 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[4-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,69 g, 8,4 mmol) in Dioxan (50 ml) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wird auf pH 1 mit 5 N HCl Lösung angesäuert und unter N_2 in einem Kühlschrank gekühlt. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Die Feststoffe werden in einem Vakuumofen über Nacht unter Bildung der Titelverbindung (2,50 g, 96 %) getrocknet.

MS (IS) 308 ($\text{M}+1$)⁺.

Präparation 18

1-Ethynyl-2-methoxybenzol

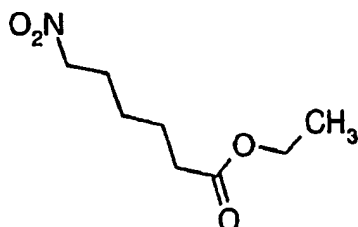


[0115] 2-Iodanisol (17,55 g, 75 mmol), Trimethylsilylacetylen (15,9 ml, 112,5 mmol), Kupfer(I)iodid (0,29 g, 1,5 mmol) und THF (225 ml, wasserfrei) werden zu einem trockenen Rundbodenkolben gegeben. Diisopropylamin (22,1 ml, 157,5 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,58 g, 2,3 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt. Nach 2,5 Stunden wird die Reaktion mit Wasser gestoppt und mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung von 20,8 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–5 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 2-Methoxyphenylethynyl(trimethylsilyl) (13,2 g, 86 %) gereinigt.

[0116] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (3,66 g, 65,2 mmol) in Wasser (30 ml) wird tropfenweise über 30 min zu einer gerührten Lösung aus (2-Methoxyphenylethynyl)trimethylsilyl (13,2 g, 64,6 mmol) in Methanol (275 ml) gegeben und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Es wird konzentriert, Kochsalzlösung wird zu dem Rückstand gegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung von 10,5 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–5 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (7,6 g, 89 %) gereinigt.

Präparation 19

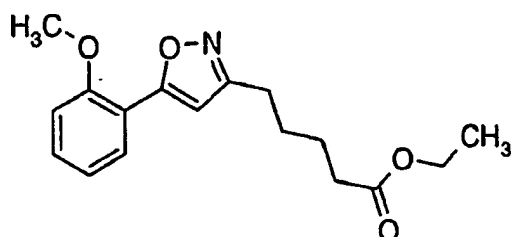
6-Nitrohexansäureethylester



[0117] Silbernitrit (23,1 g, 150 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus Ethyl-6-bromhexanoat (17,7 ml, 100 mmol) in Diethylether (125 ml, wasserfrei) gegeben und es wird am Rückfluss unter N_2 über Nacht erhitzt. Es wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und das Kissen wird mit Diethylether gewaschen und es wird unter Bildung von 21 g eines gelben Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (14,0 g, 74 %) gereinigt.

Beispiel 116

5-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester



[0118] 1,4-Phenylendiisocyanat (14,5 g, 90,8 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus 1-Ethynyl-2-methoxybenzol (4,0 g, 30,3 mmol) und 6-Nitrohexansäureethylester (6 g, 45,4 mmol) in Toluol (300 ml, wasserfrei)

gegeben und unter N₂ gerührt. Triethylamin (12,7 ml, 90,8 mmol) wird zugegeben und es wird unter Rückfluss unter N₂ erhitzt. Nach 2,5 Stunden wird das Gemisch durch ein Kissen aus Celite® filtriert und mit Toluol gewaschen. Es wird unter Bildung von 9 g eines orangen Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (14,0 g, 74 %) gereinigt.

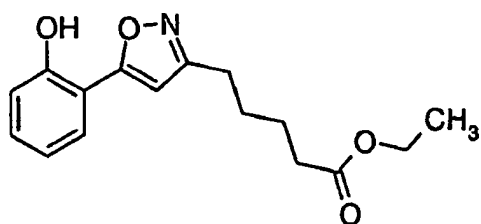
Beispiel 117

5-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure

[0119] Eine Lösung aus LiOH × H₂O (1,83 g, 43,5 mmol) in Wasser (30 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (2,64 g, 8,7 mmol) in Dioxan (60 ml) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 5 N HCl Lösung auf pH 1 angesäuert und unter Entfernung des Großteils an Dioxan konzentriert. Der Rückstand wird zwischen 20 % i-PrOH/CHCl₃ und 1 N NCl Lösung aufgeteilt und die Phasen werden getrennt. Es wird aus der wässrigen Phase mit 20 % i-PrOH/CHCl₃ rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 2,5 g eines gelben Öls konzentriert. Eine Umkristallisation aus EtOAc/Hexan ergibt die Titelverbindung (1,96 g, 82 %).
MS (IS) 276 (M+1)⁺.

Beispiel 118

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester



[0120] Bortribromid (43 ml, 43 mmol, 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂) wird tropfenweise über 30 Minuten zu einer gerührten 0°C Lösung aus 5-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (5,20 g, 17,1 mmol) in CH₂Cl₂ (45 ml) gegeben. Es kann sich auf Raumtemperatur über Nacht erwärmen. Bortribromid (17 ml, 17 mmol, 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂) wird zugegeben und bei Raumtemperatur unter N₂ gerührt. Nach 4 Stunden wird Bortribromid (17 ml, 17 mmol, 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂) zugegeben und bei Raumtemperatur unter N₂ gerührt. Nach 2 Stunden wird durch tropfenweise Zugabe von Ethanol (50 ml, absolut) gestoppt. Es wird konzentriert, der Rückstand wird in CHCl₃ gelöst, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (2 ×) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 4,7 g eines hellbraunen Feststoffs konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 3–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (3,86 g, 80 %) gereinigt.
MS (IS) 290 (M+1)⁺.

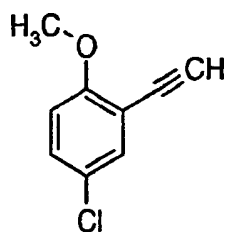
Beispiel 119

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure

[0121] Eine Lösung aus LiOH × H₂O (2,87 g, 68,4 mmol) in Wasser (60 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[5-(2-Hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (3,96 g, 13,7 mmol) in Dioxan (120 ml) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 5 N HCl Lösung auf pH 1 angesäuert und unter Entfernung des Großteils an Dioxan konzentriert. Wasser wird zu dem Rückstand gegeben und in einen Kühlschrank über Nacht gegeben. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem 50°C Vakuumofen für 6 Stunden unter Bildung der Titelverbindung (3,11 g, 87 %) getrocknet.
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Präparation 20

4-Chlor-2-ethinyl-1-methoxybenzol

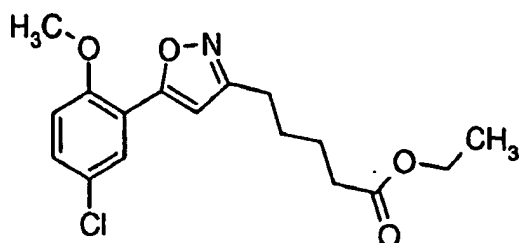


[0122] 4-Chlor-2-iodanisol (10,9 ml, 75,0 mmol), Trimethylsilylacetylen (15,9 ml, 112,5 mmol), Kupfer(I)iodid (0,29 g, 1,5 mmol) und THF (225 ml, wasserfrei) werden zu einem trockenen Rundbodenkolben gegeben. Diisopropylamin (22,1 ml, 157,5 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,58 g, 2,3 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter N_2 über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt und mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung von 24 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–3 % EtOAc/Hexan unter Bildung von (5-Chlor-2-methoxyphenylethynyl)trimethylsilan (13,7 g, 76 %) gereinigt.

[0123] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (3,28 g, 58,5 mmol) in Wasser (30 ml) wird tropfenweise über 25 Minuten zu einer gerührten Lösung aus (5-Chlor-2-methoxyphenylethynyl)trimethylsilan (13,7 g, 57,4 mmol) in Methanol (275 ml) gegeben und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Es wird konzentriert, Kochsalzlösung wird zugegeben und es wird mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung von 13 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–5 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (8,98 g, 94 %) gereinigt.

Beispiel 120

5-[5-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester



[0124] 1,4-Phenylendiisocyanat (8,41 g, 52,5 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus 4-Chlor-2-ethinyl-1-methoxybenzol (4,0 g, 30,3 mmol) und 6-Nitrohexansäureethylester (8,6 g, 45,4 mmol) in Toluol (300 ml, wasserfrei) gegeben und bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt. Triethylamin (7,3 ml, 52,5 mmol) wird zugegeben und es wird am Rückfluss unter N_2 über Nacht erhitzt. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und mit Toluol gewaschen. Es wird unter Bildung von 6,6 g eines orangen Öls konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–40 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (4,51 g, 76 %) gereinigt.
MS (IS) 338 ($M+1$)⁺.

Beispiel 121

5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester

[0125] Bortribromid (39 ml, 39 mmol, 1,0 M Lösung in CH_2Cl_2) wird tropfenweise zu einer gerührten $-78^\circ C$ Lösung aus 5-[5-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (4,39 g, 13 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) gegeben. Es kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wird auf $-78^\circ C$ gekühlt und Bortribromid (13 ml, 13 mmol, 1,0 M Lösung in CH_2Cl_2) wird tropfenweise zugegeben und es kann sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird mittels einer tropfenweisen Zugabe von Ethanol (60 ml, absolut) gestoppt. Es wird konzentriert, der Rückstand wird in $CHCl_3$ gelöst, mit gesättigter $NaHCO_3$ Lösung (2 ×) ge-

waschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Bildung von 3,7 g eines hellbraunen Feststoffs konzentriert. Es wird auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–60 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (3,3 g, 78 %) gereinigt.
MS (IS) 324 ($\text{M}+1$)⁺.

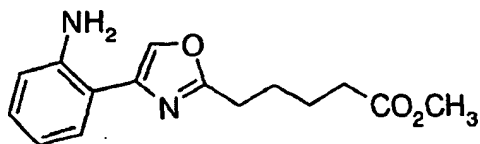
Beispiel 122

5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure

[0126] Eine Lösung aus $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (2,14 g, 51,0 mmol) wird in Wasser (30 ml) zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (3,30 g, 10,2 mmol) in Dioxan (60 ml) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach 1 Stunde wird der pH auf 1 mit 5 N HCl Lösung angesäuert und in einen Kühlschrank gegeben. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit Wasser unter Bildung der Titelverbindung (2,73 g, 91 %) gewaschen.
MS (IS) 296 ($\text{M}+1$)⁺.

Beispiel 123

5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0127] Methyladipoylchlorid (27 ml, 159 mmol) wird in Dioxan (300 ml) gelöst und das Gefäß wird in ein Wasserbad bei Raumtemperatur gegeben. Es wird vorsichtig durch Ammoniakgas (Überschuss) geblasen und das Gemisch kann für 1–2 Stunden rühren. Das Gemisch wird unter Entfernung der Feststoffe filtriert. Die Feststoffe werden in CHCl_3 suspendiert und wieder filtriert. Die vereinigten Filtrate werden konzentriert und im Vakuum unter Bildung von 24,87 g (98 %) an 5-Carbamoylpentansäuremethylester getrocknet.

[0128] 2-Brom-2'-nitroacetophenon (9,6 g, 39,3 mmol) wird mit 5-Carbamoylpentansäuremethylester (12,0 g, 75,5 mmol) vereinigt und das reine Gemisch wird in einem verschlossenen Gefäß bei 120–140°C für etwa 6 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und Methanol wird zugegeben und das Gemisch kann über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen wässrigem NaHCO_3 und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine anfängliche Chromatographie über Silicagel (CH_2Cl_2) gefolgt von einer zweiten Chromatographie über Silicagel (Hex/EtOAc) erlaubt eine Gewinnung von 5-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (4,65 g, 39 %).

MS (ES): ($\text{M}+1$)⁺ 305,1, 306,3 m/z.

[0129] 5-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,5 g, 8,2 mmol) wird mit 5 % Pd/C (300 mg) und Pd/schwarz (50 mg) in THF vereinigt und mit Wasserstoff (anfänglich 39 psi) in einer Parr® Apparatur umgesetzt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, wird das Gemisch durch Celite® filtriert und das Filtrat wird konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) wird ausgeführt um 2,05 g (91 %) an 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester zu erhalten.

MS (ES) ($\text{M}+1$)⁺ 275,1, 276,2 m/z.

Beispiel 124

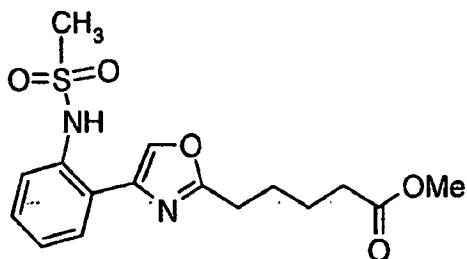
5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0130] 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,5 g, 9,1 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 1 N NaOH (15 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der pH wird mit wässrigem HCl auf 2,5–3,5 eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, ehe sie konzentriert werden. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel (EtOAc) wird ausgeführt, um 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (2,03 g, 86 %) zu erhalten.

MS (ES): ($\text{M}+1$)⁺ 261,1 m/z.

Beispiel 125

5-[4-(2-Methansulfonylamino)phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0131] 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,18 g, 7,96 mmol) wird in THF (50 ml) gelöst und Pyridin (1,20 ml, 14,8 mmol) wird zugegeben. Methansulfonylchlorid (Überschuss) wird zugegeben und das Gemisch kann bei Raumtemperatur rühren, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird mit Eis/wässrigem NaHCO_3 gestoppt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel (EtOAc/ CH_2Cl_2) wird ausgeführt um 5-[4-(2-Methansulfonylamino)phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,8 g, 100 %) zu isolieren.

MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 353,2, 354,3 m/z.

Beispiel 126

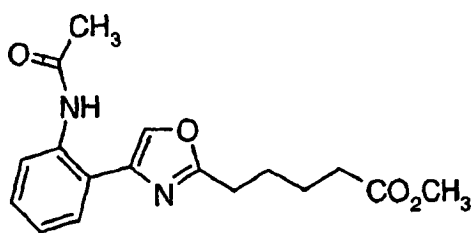
5-[4-(2-Methansulfonylamino)phenyl]oxazol-2-yl]pentansäure

[0132] 5-[4-(2-Methansulfonylamino)phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,75 g, 7,8 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 1 N NaOH (20 ml) vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit wässrigem HCl auf pH 3,0–3,5 eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, ehe sie konzentriert werden. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel (EtOAc) wird ausgeführt um 5-[4-(2-Methansulfonylamino)phenyl]oxazol-2-yl]pentansäure (2,16 g, 82 %) zu isolieren.

MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 339,2, 340,3.

Beispiel 127

5-[4-(2-Acetylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0133] 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (4,05 g, 14,8 mmol) und Triethylamin (2,26 ml, 16,2 mmol) werden in THF (40 ml) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Acetylchlorid (1,16 ml, 16,2 mmol) wird zugegeben und das Gemisch kann über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen wässrigem NaHCO_3 und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, ehe sie konzentriert werden. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergibt die Isolierung von 5-[4-(2-Acetylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,51 g, 75 %). MS (ES) $(\text{M}+1)^+$ 317,2 m/z.

Beispiel 128

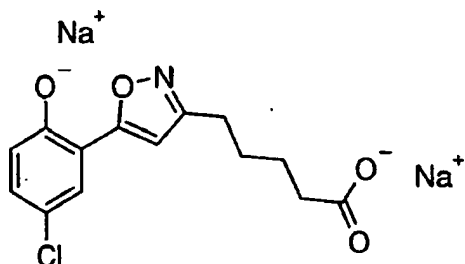
5-[4-(2-Acetylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0134] 5-[4-(2-Acetylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,26 g, 10,3 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 1 N NaOH (40 ml) vereinigt und bei Raumtemperatur gerührt, bis die Hydrolyse vollständig

ist. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, ehe der pH mit wässrigem HCl auf 3,5–4,0 eingestellt wird. Das Gemisch wird mit 1–2 % MeOH/EtOAc extrahiert und die vereinigten Extrakte werden im Vakuum konzentriert. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel (MeOH/CH₂Cl₂) ergibt die Isolierung von 5-[4-(2-Acetylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (2,76 g, 89 %). MS (ES): (M-1)⁻ 301,2, 302,3.

Beispiel 129

5-[5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-3-yl]pentansäuredinatriumsalz



[0135] Eine Lösung aus NaOH (739 mg, 18,5 mmol) in Wasser (3 ml) wird zu einer Suspension aus 5-(5-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure (2,73 g, 9,23 mmol) in Wasser (5 ml) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Es wird auf 55°C für 1 Stunde erhitzt, die Lösung wird heiß filtriert, konzentriert und für 2 Tage in einen Vakuumofen bei 50–60°C gegeben. Die Feststoffe werden herausgekratzt und zerkleinert und in einen 50–60°C Vakuumofen über Nacht unter Bildung der Titelverbindung (3,14 g, 100 %) gegeben. MS (IS) 296 (M+1)⁺.

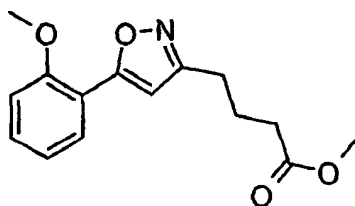
Präparation 21

5-Nitropentansäuremethylester

[0136] Silbernitrat (29,84 g, 193,9 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus Methyl-5-bromvalerat (25,22 g, 129,3 mmol) in Diethylether (165 ml, wasserfrei) gegeben und am Rückfluss unter N₂ über Nacht erhitzt. Es wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und das Kissen wird mit Diethylether gewaschen und unter Bildung von 21 g eines gelben Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird mittels Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 787 g der Titelverbindung (38 %) gereinigt.

Beispiel 130

4-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]buttersäuremethylester



[0137] 1,4-Phenylendiisocyanat (19,22 g, 120,0 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus 1-Ethynyl-2-methoxybenzol (2204901, 5,29 g, 40,0 mmol) und 5-Nitropentansäuremethylester (7,91 g, 49,1 mmol) in Toluol (300 ml, wasserfrei) gegeben und unter N₂ gerührt. Triethylamin (16,7 ml, 120,0 mmol) wird zugegeben und am Rückfluss unter N₂ über Nacht erhitzt. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und mit Toluol gewaschen. Es wird unter Bildung von 12,4 g eines gelben Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–30 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (14,0 g, 74 %) gereinigt. MS (IS) 276 (M+1)⁺.

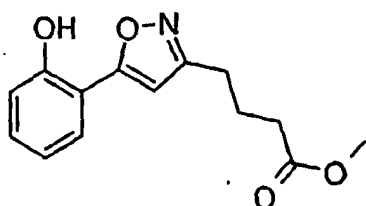
Beispiel 131

4-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]buttersäure

[0138] Eine Lösung aus LiOH (0,98 g, 40,86 mmol) in Wasser (30 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 4-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]buttersäuremethylester (2,25 g, 8,17 mmol) in Dioxan (60 ml) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird mit 1 N HCl Lösung gestoppt und unter Entfernung des Großteils an Dioxan konzentriert. 1 N NaOH wird zugegeben, um den pH auf 4–5 einzustellen und es wird mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 2,15 g eines gelben Öls konzentriert. Eine Umkristallisation aus EtOAc/Hexan ergibt die Titelverbindung (1,67 g, 78 %).
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Beispiel 132

4-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]buttersäuremethylester



[0139] Bortribromid (51,2 ml, 51,2 mmol, 1,0 M Lösung in CH₂Cl₂) wird tropfenweise über 30 Minuten zu einer gerührten Lösung bei –78°C aus 5-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (2,82 g, 10,2 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) gegeben. Es kann sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird auf 0°C gekühlt und mittels einer tropfenweisen Zugabe von Methanol (60 ml, wasserfrei) gestoppt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (2 ×) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 2,7 g eines gelben Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 5–50 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (2,28 g, 85 %) gereinigt.
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Beispiel 133

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure

[0140] Eine Lösung aus LiOH (1,04 g, 43,6 mmol) in Wasser (15 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 4-[5-(2-Methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]buttersäuremethylester (2,28 g, 8,7 mmol) in Dioxan (120 ml) gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 5 N HCl Lösung auf pH 1 angesäuert und unter Entfernung des Großteils an Dioxan konzentriert. Wasser wird zu dem Rückstand gegeben und es wird in einen Kühlschrank über Nacht gegeben. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in einem 50°C Vakuumofen für 6 Stunden unter Bildung der Titelverbindung (3,11 g, 87 %) getrocknet.
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

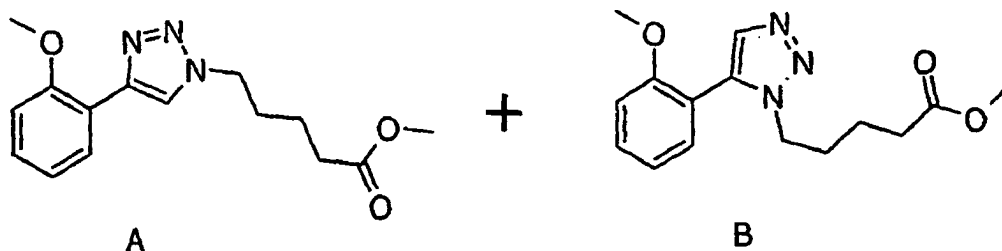
Präparation 22

5-Azidopentansäuremethylester

[0141] Natriumazid (12,5 g, 193 mmol) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus Methyl-5-bromvalerat (25,08 g, 129 mmol) in DMSO (200 ml, wasserfrei) gegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter N₂ über Nacht gerührt. Wasser (400 ml) wird zugegeben und es wird für 30 Minuten gerührt. Es wird mit Et₂O (3 ×) extrahiert und die vereinigten Et₂O Phasen werden mit Kochsalzlösung (3 ×) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung der Titelverbindung (20,3 g, 100 %) konzentriert.

Beispiele 134 und 135

5-[4-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,3]triazol-2-yl]pentansäuremethylester und 5-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäuremethylester

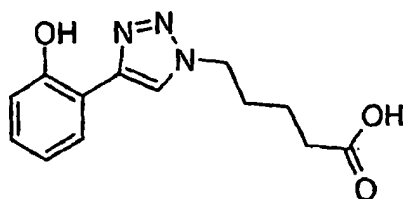


[0142] 1-Ethynyl-2-methoxybenzol (2204901, 5,29 g, 40,0 mmol), 5-Azidopentansäuremethylester (9,43 g, 60,0 mmol) und Toluol (120 ml, wasserfrei) werden zu einem trockenen Kolben gegeben und am Rückfluss unter N_2 über Nacht erhitzt. Es wird konzentriert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–50 % EtOAc/Hexan dann 0–25 % EtOAc/Toluol unter Bildung der Titelverbindungen A (2,85 g) und B (2,99 g) in einer vereinigten 50 % Ausbeute gereinigt.

[0143] Das NOESY Experiment bestätigt die Struktur von A.
MS (IS) 290 (M+1)⁺.

Beispiel 136

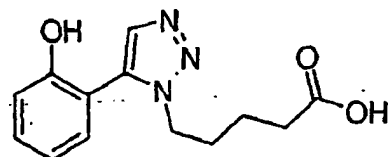
5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäure



[0144] 5-[4-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäuremethylester (2,40 g, 8,29 mmol), Bromwasserstoffsäure (50 ml; 48 % in Wasser) und Essigsäure (25 ml, Eisessig) werden vereinigt und am Rückfluss unter N_2 für 4 Stunden erhitzt. Bromwasserstoffsäure (25 ml, 48 % in Wasser) und Essigsäure (25 ml, Eisessig) werden zugegeben und das Erhitzen wird am Rückfluss unter N_2 über Nacht fortgesetzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, die Feststoffe werden abfiltriert und in einem 50°C Vakuumofen über Nacht unter Bildung der Titelverbindung (1,45 g, 67 %) getrocknet.
MS (IS) 260 (M-1)⁻.

Beispiel 137

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäure



[0145] 5-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäuremethylester (2,99 g, 10,3 mmol), Bromwasserstoffsäure (50 ml, 48 % in Wasser) und Essigsäure (50 ml, Eisessig) werden vereinigt und am Rückfluss unter N_2 für 3 Stunden erhitzt. Bromwasserstoffsäure (20 ml, 48 % in Wasser) wird zugegeben und das Erhitzen wird am Rückfluss unter N_2 über Nacht fortgesetzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit 5 N NaOH Lösung auf pH 4 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 ×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und unter Bildung von 2,6 g eines gelben Öls konzentriert. Es wird konzentriert, auf SiO_2 adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 3–5% MeOH/ CH_2Cl_2 gereinigt. Et_2O

wird zugegeben und es wird konzentriert (5 ×) um die Lösemittel zu entfernen und die Titelverbindung (2,16 g, 80 %) zu erhalten.
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Beispiel 138

5-[5-(2-Hydroxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäuredinatriumsalz

[0146] Eine Lösung aus NaOH (0,66 g, 16,53 mmol) in Wasser (3 ml) wird zu einer Suspension aus 5-[5-(2-Methoxyphenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]pentansäure (2,16 g, 8,27 mmol) gegeben und für 1 Stunde auf 50°C erhitzt. Es wird konzentriert und in einem 50°C Vakuumofen über Nacht getrocknet. Et₂O wird zugegeben, es wird ultraschallt und die Feststoffe werden abfiltriert. Die Feststoffe werden in einem 50°C Vakuumofen über Nacht (da Feststoffe hochhygroskopisch sind) unter Bildung der Titelverbindung (2,0 g, 79 %) getrocknet.
MS (IS) 262 (M+1)⁺.

Präparation 23

N-(2-Ethynylphenyl)acetamid

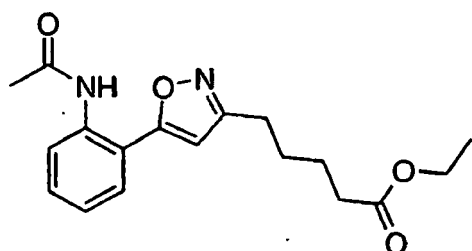
[0147] Kupfer(I)iodid (0,38 g, 2,0 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus 2-Iodanilin (21,9 g, 100,0 mmol) und Trimethylsilylacetylen (21,2 ml, 150,0 mmol) in THF (300 ml, wasserfrei) in einem trockenen RB Kolben gegeben. Diisopropylamin (29,4 ml, 210,0 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (2,11 g, 3,0 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter N₂ gerührt. Nach 5 Stunden wird die Reaktion mit Wasser gestoppt und mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 27,5 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–10% EtOAc/Hexan unter Bildung von 2-Trimethylsilanylethynylphenylamin (17,7 g, 93 %) gereinigt.
MS (IS) 190 (M+1)⁺.

[0148] Essigsäureanhydrid (2,6 ml, 27,5 mmol) wird tropfenweise zu einer gerührten 0°C Lösung aus 2-Trimethylsilanylethynylphenylamin (2238853, 4,73 g, 25,0 mmol) in Pyridin (100 ml) unter N₂ gegeben. Sie kann sich auf Raumtemperatur über Nacht erwärmen. Es wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen EtOAc und 1 N HCl aufgeteilt und die Phasen werden getrennt. Es wird aus der wässrigen Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–15 % EtOAc/Hexan unter Bildung von N-(2-Trimethylsilanylethynylphenyl)acetamid (4,67 g, 81 %) gereinigt.
MS (IS) 231,9 (M+1)⁺.

[0149] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (1,62 g, 28,8 mmol) in Wasser (100 ml) wird tropfenweise zu einer schnell gerührten Lösung aus N-(2-Trimethylsilanylethynylphenyl)acetamid (4,44 g, 19,2 mmol) in Methanol (50 ml) gegeben und bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Es wird konzentriert, Kochsalzlösung wird zu dem Rückstand gegeben und es wird mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, konzentriert, CHCl₃ wird zugegeben und es wird unter Bildung von 2,82 g eines hellgelben Feststoffs konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–30 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (2,56 g, 84 %) gereinigt.
MS (IS) 160 (M+1)⁺.

Beispiel 139

5-[5-(2-Acetylaminophenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester



[0150] 1,4-Phenylendiisocyanat (5,15 g, 32,2 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus N-(2-Ethynylphenyl)acetamid (2,56 g, 16,1 mmol) und 6-Nitrohexansäureethylester (4,56 g, 24,1 mmol) in Toluol (200 ml, wasserfrei) gegeben und unter N₂ gerührt. Triethylamin (4,5 ml, 32,2 mmol) wird zugegeben und am Rückfluss unter N₂ über Nacht erhitzt. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und mit Toluol gewaschen. Es wird unter Bildung von 6,2 g eines gelben Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–60 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (4,02 g, 76 %) gereinigt. Das korrekte Regioisomer wird durch NOESY bestätigt.
MS (IS) 331 (M+1)⁺

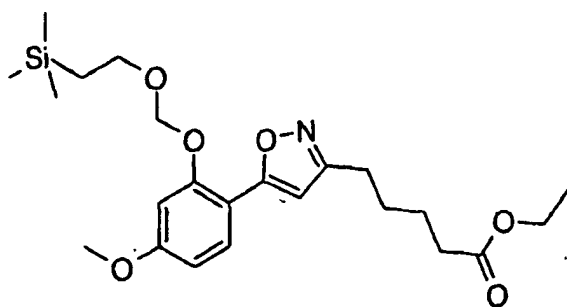
Beispiel 140

5-[5-(2-Acetylaminophenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure

[0151] 2 N HCl Lösung (100 ml, in Wasser) wird zu [5-(5-(2-Acetylaminophenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (4,02 g, 12,2 mmol) gegeben und am Rückfluss unter N₂ über Nacht erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt und unter Bildung der Titelverbindung (3,46 g, 96 % Ausbeute) konzentriert.
MS (IS) 259 (M-1)⁻.

Präparation 24

5-[5-[4-(Methoxy-2-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)phenyl)]isoxazol-3-yl]pentansäureethylester



[0152] Eine feine Suspension aus Iod (25,4 g, 100 mmol) in CHCl₃ (700 ml) wird tropfenweise zu einem gerührten Gemisch aus 3-Methoxyphenol (10,8 ml, 100 mmol), Silbertrifluoracetat (22,1 g, 100 mmol) und CHCl₃ (100 ml) über 2 h unter N₂ bei Raumtemperatur gegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter N₂ für 60 h gerührt, dann wird das Gemisch über Celite® filtriert und das Kissen wird mit CHCl₃ gewaschen. Die Lösung wird mit wässriger 0,1 N Na₂S₂O₄ Lösung und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen und aus der wässrigen Phase mit CHCl₃ rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und unter Bildung von 26,6 g eines braunen Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit CHCl₃ unter Bildung von 2-Iod-5-methoxyphenol (18,4 g, 74 %) gereinigt.
MS (IS) 249 (M-1)⁻.

[0153] Kupfer(I)iodid (0,28 g, 1,5 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus 2-Iod-5-methoxyphenol (18,4 g, 73,6 mmol) und Trimethylsilylacetylen (15,6 ml, 110,4 mmol) in THF (225 mg, wasserfrei) in einem trockenen RB Kolben gegeben. Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (1,55 g, 2,2 mmol) und Diisopropylamin (21,7 ml, 154,5 mmol) werden zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter N₂ über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gestoppt und mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 29 g eines schwarzen Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–15 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 5-Methoxy-2-trimethylsilanylethynylphenol (11,5 g, 71 %) gereinigt.
MS (IS) 221 (M+1)⁺.

[0154] Diisopropylamin (11,0 ml, 78,3 mmol) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-Methoxy-2-trimethylsilanylethynylphenol (11,5 g, 52,2 mmol) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur unter N₂ gegeben. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (13,9 ml, 78,3 mmol) wird tropfenweise über 5 Minuten zugegeben und es wird bei Raumtemperatur unter N₂ über Nacht gerührt. Es wird mit wässriger 1 N HCl Lösung angesäuert, Wasser wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Es wird aus der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2 ×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–5 % EtOAc/Hexan unter Bildung von 4-Methoxy-2-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-1-trimethylsilanylethynylbenzol (13,5 g, 74 %) ge-

reinigt.

MS (IS) 351 (M+1)⁺

[0155] Eine Lösung aus Kaliumhydroxid (2,3 g, 40,4 mmol) in Wasser (20 ml) wird tropfenweise zu einer schnell gerührten Lösung aus 4-Methoxy-2-(2-trimethylsilanylethoxymethoxy)-1-trimethylsilanylethynylbenzol (13,5 g, 38,5 mmol) 4-Methanol (200 ml) gegeben und bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Es wird konzentriert, Kochsalzlösung wird zu dem Rückstand gegeben und es wird mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter Bildung von 11,7 g eines braunen Öls konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–10 % EtOAc/Hexan unter Bildung von (2-(2-Ethynyl-5-methoxyphenoxyethoxy)ethyl)trimethylsilan (10,0 g, 93 %) gereinigt.

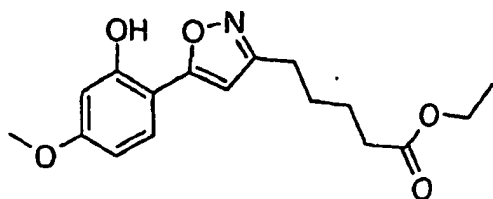
MS (IS) 279 (M+1)⁺

[0156] 1,4-Phenylendiisocyanat (6,41 g, 40,0 mmol) wird zu einer gerührten Lösung aus [2-(2-Ethynyl-5-methoxyphenoxyethoxy)ethyl]trimethylsilan (5,57 g, 20,0 mmol) und 6-Nitrohexansäureethylester (7,56 g, 40,0 mmol) in Toluol (150 ml, wasserfrei) gegeben und unter N₂ gerührt. Triethylamin (5,6 ml, 40,0 mmol) wird zugegeben und am Rückfluss unter N₂ erhitzt. Nach 2 Stunden wird zusätzliches Toluol (150 ml, wasserfrei) zugegeben und das Erhitzen wird über Nacht am Rückfluss fortgesetzt. Das Gemisch wird durch ein Kissen aus Celite® filtriert und mit Toluol gewaschen. Es wird unter Bildung von 8,7 g eines gelben Öls konzentriert. Der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 0–20 % EtOAc/Hexan dann 0–30 % Et₂O/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (5,20 g, 58 %) gereinigt. Das korrekte Isomer wird durch NOESY bestätigt.

MS (IS) 450 (M+1)⁺.

Beispiel 141

5-[5-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester

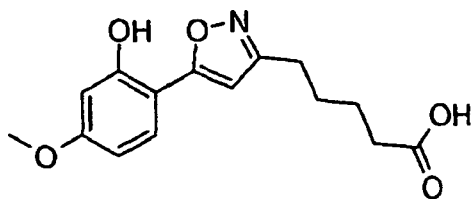


[0157] Eine Lösung aus HCl (10 ml, konzentriert) in Methanol (50 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[5-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (4,68 g, 10,4 mmol) in THF (75 ml) und Methanol (75 ml) gegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter N₂ über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter NaHCO₃ Lösung gestoppt und mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Es wird auf SiO₂ adsorbiert und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit 5–100 % EtOAc/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (2,25 g, 71 %) gereinigt.

MS (IS) 306 (M+1)⁺.

Beispiel 142

5-[5-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäure



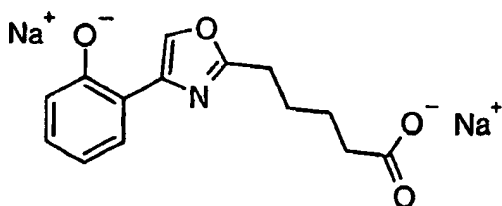
[0158] Eine Lösung aus LiOH (0,96 g, 40,0 mmol) in Wasser (15 ml) wird zu einer schnell gerührten Lösung aus 5-[5-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl]pentansäureethylester (2,45 g, 8,0 mmol) in Dioxan (25 ml) gegeben und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Es wird mit 5 N HCl Lösung auf pH 1 unter Bildung eines weißen Niederschlags angesäuert. Es kann auf Raumtemperatur abkühlen und Wasser wird zugegeben. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in einem 50°C Vakuumofen für 3 Stunden un-

ter Bildung der Titelverbindung (1,86 g, 80 %) getrocknet.

MS (IS) 292 (M+1)⁺

Beispiel 143

5-[4-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuredinatriumsalz

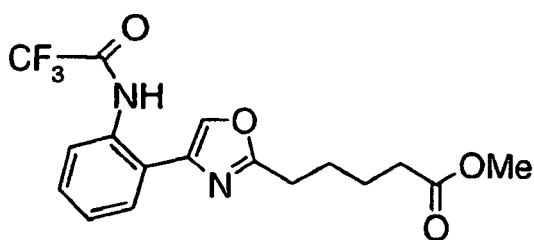


[0159] Eine Lösung aus NaOH (1,15 g, 28,75 mmol) in Wasser (5 ml) wird zu einer Suspension aus 5-[4-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (Verbindung in Beispiel 6, 3,76 g, 14,38 mmol) in Wasser (30 ml) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Es wird für 1 h auf 50°C erhitzt, die heiße Lösung wird filtriert, konzentriert und in einen 50–60°C Vakuumofen über Nacht gegeben. Die Feststoffe werden herausgekratzt und zerkleinert und in einen 50–60°C Vakuumofen für 60 Stunden unter Bildung der Titelverbindung (4,39 g, 100 %) gegeben.

MS (IS) 260 (M-1)⁻.

Beispiel 144

5-[4-[2-(2,2,2-Trifluoracetyl)amino]phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0160] 5-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (1,4 g, 5,1 mmol) wird in Et₂O (25 ml) gelöst und TEA (0,71 ml, 5,1 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird in einem Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (0,72 ml, 5,1 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird bei 0°C gerührt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird mit wässrigem NaHCO₃ gestoppt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird über Silicagel (CH₂Cl₂) chromatographiert, um die Isolierung von 5-[4-[2-(2,2,2-Trifluoracetyl)amino]phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (1,69 g, 89 %) zu ermöglichen.

MS (ES): (M+1)⁺ 371,1, 372,3 m/z.

Beispiel 145

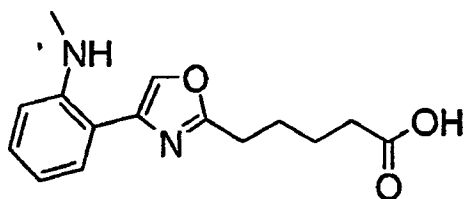
5-(4-{2-[Methyl-2,2,2-trifluoracetyl]amino}phenyl)oxazol-2-yl)pentansäuremethylester

[0161] 5-[4-[2-(2,2,2-Trifluoracetyl)amino]phenyl]oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (1,6 g, 4,3 mmol) wird in THF (25 ml) gelöst und bei RT unter Stickstoff gerührt. Natriumhydrid wird in kleinen Portionen (60 %, 0,17 g, 4,3 mmol) zugegeben und das Gemisch wird gerührt, bis die Schutzgruppenabspaltung vollständig ist. Dann wird Iodmethan (0,54 ml, 8,7 mmol) zugegeben und es wird bei 50–60°C erhitzt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird über Silicagel (3 % EtOAc/CH₂Cl₂) chromatographiert, um die Isolierung von 5-(4-{2-[Methyl-2,2,2-trifluoracetyl]amino}phenyl)oxazol-2-yl)pentansäuremethylester (1,63 g, 98 %) zu ermöglichen.

MS (ES): (M+1)⁺ 385,1, 386,3 m/z.

Beispiel 146

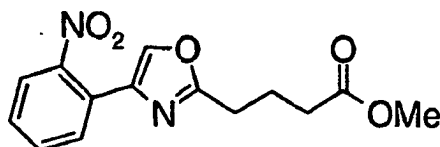
5-[4-(2-Methylaminophenyl)oxazol-2-yl]pentansäure



[0162] 5-(4-{2-[Methyl-2,2,2-trifluoroacetyl]amino}phenyl)oxazol-2-yl)pentansäuremethylester (2,38 g, 6,2 mmol) wird mit THF (2 ml), EtOH (4 ml) und 2 N NaOH (12 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der pH wird mit wässrigem HCl auf pH 4,0 eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 vor der Konzentration getrocknet. Der Rückstand wird über Silicagel (3 % EtOAc/ CH_2Cl_2) chromatographiert um das Gewinnen von 5-(4-(2-Methylaminophenyl)oxazol-2-yl)pentansäure (1,63 g, 96 %) zu ermöglichen. MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 275,1 m/z.

Präparation 25

4-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester

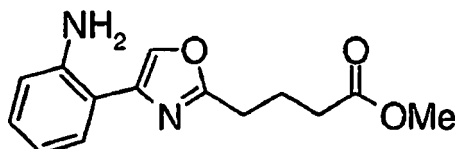


[0163] Methyl-(4-chlorformyl)butyrat (20 ml, 144 mmol) wird in Dioxan (250 ml) gelöst und das Gefäß wird in ein Wasserbad bei RT gegeben. Es wird vorsichtig durch Ammoniakgas (Überschuss) geblasen und das Gemisch kann für 1–2 h rühren. Das Gemisch wird unter Entfernung der Feststoffe filtriert. Die Feststoffe werden in CHCl_3 suspendiert und wieder filtriert. Die vereinigten Filtrate werden konzentriert und im Vakuum unter Bildung von 19,7 g (94 %) an 4-Carbamoylbuttersäuremethylester getrocknet. MS (ES): $(\text{M}+\text{Na})^+$ 168,1 m/z.

[0164] 2-Brom-2'-nitroacetophenon (10,4 g, 42,6 mmol) wird mit 4-Carbamoylbuttersäuremethylester (12,2 g, 84,1 mmol) vereinigt und das reine Gemisch wird in einem verschlossenen Gefäß bei 120–150°C für etwa 4–6 h erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, zu einem Rundbodenkolben mit Methanol überführt und konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten EtOAc Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine anfängliche Chromatographie über Silicagel (EtOAc/ CH_2Cl_2) gefolgt von einer zweiten Chromatographie über Silicagel (Hex/EtOAc) erlaubt das Gewinnen von 4-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester (3,05 g, 25 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 291,1, 292,2 m/z.

Beispiel 147

4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester



[0165] 4-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester (3,0 g, 10,3 mmol) wird mit Pd/C (5 %, 450 mg) und Pd/schwarz (50 mg) in THF (150 ml) vereinigt und mit Wasserstoff (anfänglich 40 psi) in einer Parr® Apparatur umgesetzt. Nachdem die Reduktion vollständig ist, wird das Gemisch durch Celite® filtriert und das Filtrat wird konzentriert. Das Trocknen erlaubt das Gewinnen von rohem 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester (2,36 g, 88 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 261,2 m/z.

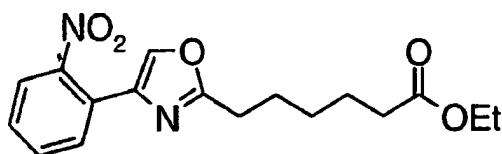
Beispiel 149

4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure

[0166] 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester (2,36 g, 9,1 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 2 N NaOH (20 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der pH wird mit wässriger HCl auf pH 3,5–4,0 eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 vor der Konzentration getrocknet. Der Rückstand wird über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) chromatographiert um das Gewinnen von 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure (1,63 g, 73 %) zu ermöglichen.
MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 247,1 m/z.

Präparation 26

6-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester

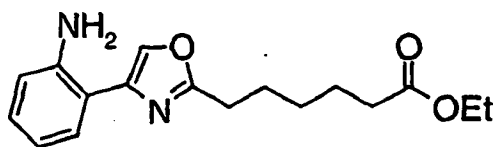


[0167] Mittels eines Verfahrens, das zu dem für die Präparation von 4-Carbamoylbuttersäuremethylester beschrieben ist, ergeben 6-(Chlorformyl)hexansäureethylester (10,7 g, 55,4 mmol) in Dioxan (150 ml) und Ammoniakgas 6-Carbamoylhexansäureethylester (9,23 g, 96 %). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 174,1 m/z.

[0168] Mittels eines Verfahrens, das zu dem für die Herstellung von 4-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester beschriebenen ähnlich ist, wird die Umsetzung von 2-Brom-2'-nitroacetophenon (8,9 g, 36,5 mmol) mit 6-Carbamoylhexansäureethylester (9,1 g, 48,7 mmol) unter Bildung von 6-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester (3,19 g, 26 %) ausgeführt.
MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 333,2, 334,4 m/z.

Beispiel 150

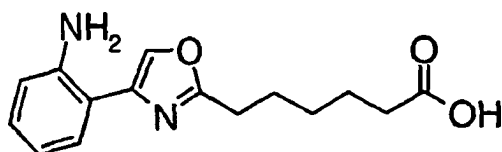
6-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester



[0169] Mittels eines Verfahrens, das zu dem für die Herstellung von 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure beschriebenen ähnlich ist, wird die Reduktion von 6-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester (3,1 g, 9,3 mmol) unter Bildung von rohem 6-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester (2,8 g, 99 %) ausgeführt.
MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 303,3 m/z.

Beispiel 151

6-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]hexansäure

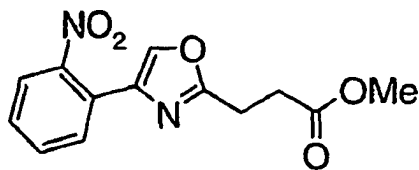


[0170] Mittels eines Verfahrens, das zu dem für die Herstellung von 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure beschriebenen ähnlich ist, wird die Hydrolyse von 6-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]hexansäureethylester (2,7 g, 8,9 mmol) unter Bildung von 6-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]hexansäure (2,03 g, 83 %) ausgeführt.

MS (ES): (M+1)⁺ 274,9 m/z.

Präparation 27

3-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester



[0171] Mittels eines Verfahrens, das zu dem Verfahren ähnlich ist, das für die Herstellung von 4-Carbamoylbuttersäuremethylester beschrieben ist, ergeben Methyl-4-chlor-4-oxobutyrat (25 ml, 204,5 mmol) in Dioxan (250 ml) und Ammoniakgas den Bernsteinsäuremonoamidmethylester (24,5 g, 91 %).

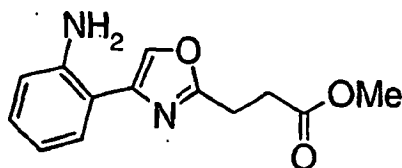
MS(ES): (M+Na)⁺ 154,1 m/z

[0172] Mittels eines Verfahrens, das zu dem Verfahren ähnlich ist, das für die Herstellung von 4-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]buttersäuremethylester beschrieben ist, ergibt die Umsetzung von 2-Brom-2'-nitroacetophenon (15,43, 63,2 mmol) mit Bernsteinsäureamidmethylester (14,4 g, 110 mmol) 3-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester (6,24 g, 36 %).

MS (ES): (M+1)⁺ 277,1 m/z.

Beispiel 152

3-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester



[0173] Mittels eines Verfahrens, das zu dem Verfahren ähnlich ist, das für die Herstellung von 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure beschrieben ist, ergibt die Reduktion von 3-[4-(2-Nitrophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester (6,2 g, 9,3 mmol) in EtOAc den 3-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester (2,9 g, 52 %) nach einer Chromatographie über Silicagel (THF/Hexan).

MS (ES): (M+1)⁺ 247,3 m/z.

Beispiel 153

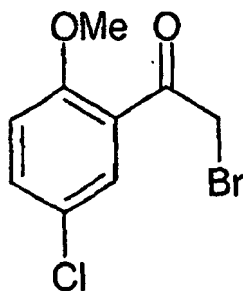
3-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]propionsäure

[0174] Mittels eines Verfahrens, das zu dem Verfahren ähnlich ist, das für die Herstellung von 4-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]buttersäure beschrieben ist, ergibt die Hydrolyse von 3-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]propionsäuremethylester (4,8 g, 19,5 mmol) die 3-[4-(2-Aminophenyl)oxazol-2-yl]propionsäure (3,84 g, 85 %) nach einer Chromatographie über Silicagel (MeOH/CH₂Cl₂).

MS (ES): (M+1)⁺ 233,1 m/z.

Präparation 28

2-Brom-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanon

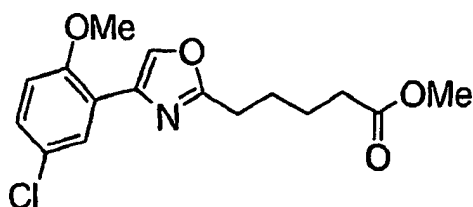


[0175] 5'-Chlor-2'-hydroxyacetophenon (17,0 g, 100 mmol) wird mit Kaliumcarbonat (15,1 g, 109 mmol) und Iodmethan (12,5 ml, 200 mmol) in DMF vereinigt und in einem verschlossenen Gefäß bei RT über Nacht gerührt. DMF wird entfernt und der Rückstand wird zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel (EtOAc/Hexan) erlaubt die Isolierung von 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (17,1 g, 93 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 185,1, 187,1 m/z.

[0176] 1-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (8,5 g, 46,2 mmol) wird in CHCl_3 (40 ml) gelöst und dieses Gemisch wird zu einer warmen Aufschlämmung aus CuBr_2 (20,6 g, 92,4 mmol) in EtOAc (150 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird nahe am Rückfluss für etwa 3 h erhitzt. Es wird abgekühlt und das Gemisch wird filtriert und das entstehende Filtrat wird konzentriert. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel (CH_2Cl_2) ergibt die Isolierung von 2-Brom-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (12,0 g, 99 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 185,1, 187,1 m/z.

Beispiel 154

5-[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0177] Es werden 2-Brom-1-(5-chlor-2-methoxyphenyl)ethanon (12,0 g, 46 mmol) mit 5-Carbamoylpentansäuremethylester (12,7 g, 79,9 mmol) vereinigt und das reine Gemisch wird in einem verschlossenen Gefäß bei 120–140°C für etwa 6 h erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und Methanol wird zugegeben und das Gemisch kann bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen wässrigem NaHCO_3 und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie über Silicagel (CHCl_3) ermöglicht die Gewinnung von 5-[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (5,5 g, 37 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 324,1, 326,1 m/z.

Beispiel 155

5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0178] Es wird 5-[4-(5-Chlor-2-methoxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (0,32 g, 1,0 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) unter Stickstoff bei RT gelöst. Bortribromid (1 M in CH_2Cl_2 , 3 ml) wird zugegeben und bei RT gerührt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird in Wasser gestoppt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) erlaubt die Isolierung von 5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (0,27 g, 91 %). MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 296,1, 298,1 m/z.

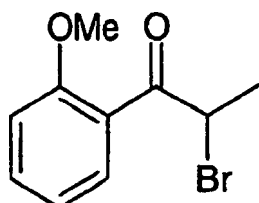
Beispiel 156

5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuredinatriumsalz

[0179] 5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (2,71 g, 9,2 mmol) wird mit THF (10 ml), MeOH (10 ml) und 1 N NaOH (18,4 ml) vereinigt und bei RT für 2 h gerührt. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird über Nacht im Vakuum bei 40–50°C getrocknet um die Gewinnung von 5-[4-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuredinatriumsalz (3,0 g, 96 %) zu ermöglichen.
MS (ES): (M+1)⁺ 296,1, 298,1 m/z.

Präparation 29

2-Brom-1-(2-methoxyphenyl)propan-1-on

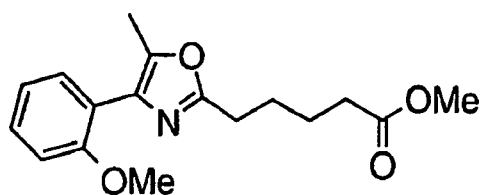


[0180] 2'-Hydroxypropiophenon (4,55 ml, 33,3 mmol) wird mit Cäsiumcarbonat (11 g, 33,7 mmol) und Iodmethan (4,1 ml, 65,8 mmol) in Aceton (100 ml) vereinigt und in einem verschlossenen Gefäß bei RT gerührt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert und der Rückstand wird zwischen Wasser und ETOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel (EtOAc/Hexan) ermöglicht die Isolierung von 1-(2-Methoxyphenyl)propan-1-on (5,01 g, 93 %).
MS (ES): (M+1)⁺ 165,1 m/z

[0181] 1-(2-Methoxyphenyl)propan-1-on (5,0 g, 30,5 mmol) wird in CHCl₃ (25 ml) gelöst und dieses Gemisch wird zu einer warmen Aufschlammung aus CuBr₂ (13,6 g, 60,1 mmol) in EtOAc (75 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird nahe am Rückfluss für etwa 3 h erhitzt. Es wird gekühlt und das Gemisch wird filtriert und das entstehende Filtrat wird konzentriert. Der entstehende Rückstand wird über Silicagel (CH₂Cl₂) chromatographiert und ermöglicht die Isolierung von 2-Brom-1-(2-methoxyphenyl)propan-1-on (7,32 g, 99 %).
MS (ES): (M+1)⁺ 243,0, 245,0 m/z.

Beispiel 157

5-[4-(2-Methoxyphenyl)-5-methyloxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0182] 2-Brom-1-(2-methoxyphenyl)propan-1-on (7,25 g, 29,8 mmol) wird mit 5-Carbamoylpentansäuremethylester (9,5 g, 60,5 mmol) vereinigt und das reine Gemisch wird in einem verschlossenen Gefäß bei 140–150°C für etwa 4 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt mittels Methanol in einen Kolben überführt und konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und EtOAc aufgeteilt. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Eine Chromatographie über Silicagel (MeOH/CH₂Cl₂) ermöglicht die Gewinnung von 5-[4-(2-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,63 g, 40 %).
MS (ES): (M+1)⁺ 304,2 m/z.

Beispiel 158

5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-2-yl]pentansäuremethylester

[0183] 5-[4-(2-Methoxyphenyl)-5-methyloxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,5 g, 11,5 mmol) wird in

CH_2Cl_2 (50 ml) unter Stickstoff bei RT gelöst. Bortribromid (1 M in CH_2Cl_2 , 29 ml) wird zugegeben und bei RT gerührt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird in Eis/Wasser gestoppt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der entstehende Rückstand wird über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) chromatographiert, um die Isolierung aus 5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,61 g, 78 %) zu ermöglichen.
MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 290,2 m/z.

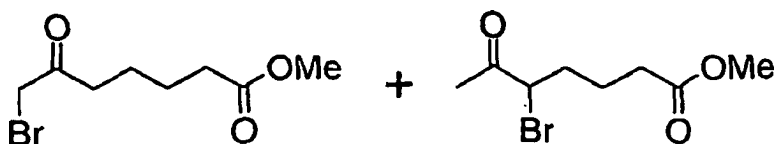
Beispiel 159

5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-2-yl]pentansäure

[0184] 5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyloxazol-2-yl]pentansäuremethylester (2,9 g, 10,0 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 2 N NaOH (20 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der pH wird auf 2,0–3,0 mit wässriger HCl eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 vor der Konzentration getrocknet. Eine Chromatographie des Rückstands über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) erlaubt die Gewinnung von 5-[4-(2-Hydroxyphenyl)-5-methyl-oxazol-2-yl]pentansäure (2,14 g, 78 %).
MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,2 m/z.

Präparation 30

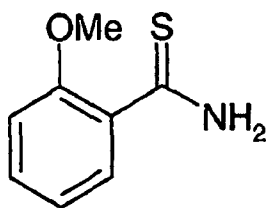
Gemisch aus 7-Brom-6-oxo-heptansäuremethylester und 5-Brom-6-oxo-heptansäuremethylester



[0185] 5-Acetylvaleriansäure (16,0 g, 111,1 mmol) wird in MeOH (200 ml) gelöst und das Gemisch wird auf beinahe 50°C erwärmt. Brom (5,7 ml, 111,1 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird am Rückfluss für 3 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird konzentriert und das entstehende Öl wird in Et_2O gelöst. Die organische Lösung wird mit Wasser und wässrigem NaHCO_3 gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eine Konzentration ergibt das rohe Gemisch aus 7-Brom-6-oxo-heptansäuremethylether und 5-Brom-6-oxo-heptansäuremethylester (25,3 g, 96 %).

Präparation 31

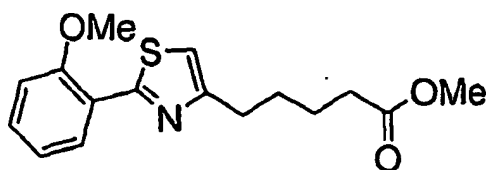
2-Methoxythiobenzamid



[0186] 2-Methoxybenzamid (10,0 g, 66,2 mmol) wird mit Phosphorpentasulfid (10,1 g, 22,7 mmol) und THF (200 mmol) in einem verschlossenen Gefäß vereinigt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird für 1 Stunde ultrabeschallt und das Gemisch kann bei Raumtemperatur stehen. Die THF Lösung wird aus den Feststoffen dekantiert und konzentriert. Der entstehende Rückstand wird über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) unter Bildung von 2-Methoxythiobenzamid (7,05 g, 64 %) chromatographiert.

Beispiel 160

5-[2-(2-Methoxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester



[0187] 2-Methoxythiobenzamid (3,5 g, 21 mmol) wird mit dem Bromidgemisch das in Präparation 30 (5,6 g, 23,7 mmol) beschrieben ist, in THF (100 ml) vereinigt und das Gemisch wird nahe am Rückfluss für etwa 3 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in EtOAc gelöst, mit Wasser und wässrigem NaHCO_3 gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird konzentriert und der Rückstand wird über Silicagel (EtOAc/Hexan) unter Bildung von 5-[2-(2-Methoxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester (4,4 g, 69 %) chromatographiert.

MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 306,2, 307,2 m/z.

Beispiel 161

5-[2-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester

[0188] 5-[2-(2-Methoxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester (3,3 g, 10,8 mmol) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur gelöst. Bortribromid (1 M in CH_2Cl_2 , 27 ml) wird zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktion vollständig ist. Das Gemisch wird mit Methanol gestoppt, Eis/Wasser wird zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Der entstehende Rückstand wird über Silicagel (EtOAc/ CH_2Cl_2) chromatographiert um die Isolierung von 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester (2,2 g, 70 %) zu erlauben.

MS (ES): $(\text{M}+1)^+$ 292,1 m/z

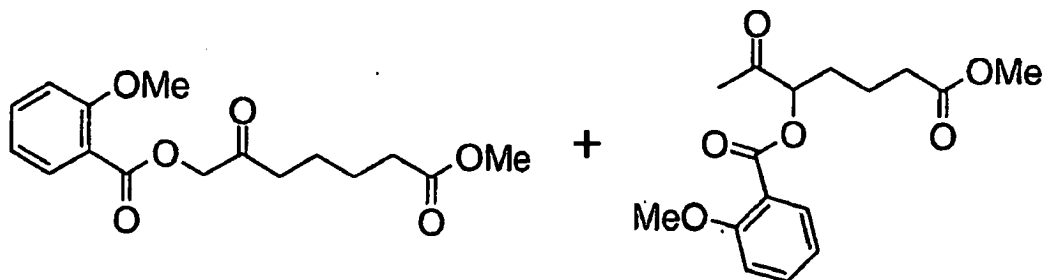
Beispiel 162

5-[2-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäure

[0189] 5-(2-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäuremethylester (2,2 g, 7,6 mmol) wird mit THF (2,5 ml), EtOH (2,5 ml) und 2 N NaOH (14 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und auf einen pH von 2,0 bis 3,0 mittels wässriger HCl eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 vor der Konzentrierung getrocknet. Der Rückstand wird über Silicagel (MeOH/ CH_2Cl_2) chromatographiert, um eine Gewinnung von 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)thiazol-4-yl]pentansäure (1,5 g, 72 %) zu ermöglichen. MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 278,1 m/z.

Präparation 32

Gemisch aus 2-Methoxybenzoesäure-6-methoxycarbonyl-2-oxohexylester und 2-Methoxybenzoesäure-1-acetyl-4-methoxycarbonylbutylester



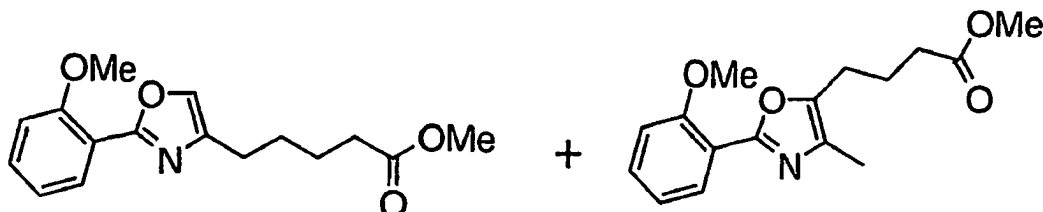
[0190] Es wird o-Anisinsäure (7,0 g, 46 mmol) mit Na_2CO_3 (2,44 g, 23 mmol) in Wasser (50 ml) vereinigt und bei 50°C erhitzt, bis alles in Lösung ist. Dann wird das in Präparation 30 beschriebene Bromidgemisch (10,91 g, 46 mmol) in EtOH (100 ml) zugegeben und das Gemisch wird für etwa 5 Stunden nahe Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch abkühlen und über Nacht rühren konnte, wird das Gemisch konzentriert, es wird Was-

ser zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Man konzentriert die Lösung und chromatographiert den Rückstand über Silicagel (EtOAc/Hexan), um ein Gemisch aus 2-Methoxybenzoesäure-6-methoxycarbonyl-2-oxohexylester und 2-Methoxybenzoesäureacetyl-4-methoxycarbonylbutylester (13,0 g, 92 %) zu erhalten. MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 309,1 m/z.

Beispiele 163 und 164

5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester

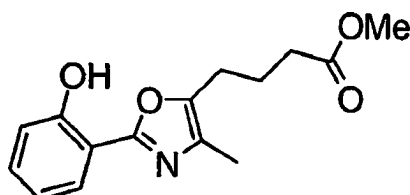
4-[2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester



[0191] Das in Präparation 32 beschriebene Gemisch (15 g, 48,7 mmol) wird mit Ammoniumacetat (11,25 g, 146 mmol) in HOAc (40 ml) vereinigt und das Gemisch wird bei 120°C bis 140°C für etwa 5 Stunden erhitzt. Man kühlt das Gemisch ab und konzentriert es einmal aus MeOH und einmal aus Hexan. Man verdünnt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit EtOAc. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit wässrigem NaHCO_3 gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird konzentriert und der Rückstand wird über Silicagel (EtOAc/Hexan) chromatographiert, um die Trennung von 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester (1,0 g, 7 % MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 290,1 m/z) und 4-[2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester (3,9 g, 28 %), MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 290,1 m/z.

Beispiel 165

4-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester



[0192] Man löst 4-[2-(2-Methoxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester (2,1 g, 7,3 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Es wird Bortribromid (1 M CH_2Cl_2 , 21,8 ml) zugegeben und es wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist. Man stoppt das Gemisch mit Methanol, gibt Wasser zu und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Man trocknet die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 und konzentriert. Man chromatographiert den entstehenden Rückstand über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), um die Isolierung von 4-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester (1,55 g, 77 %) zu ermöglichen. MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,1, 277,2 m/z.

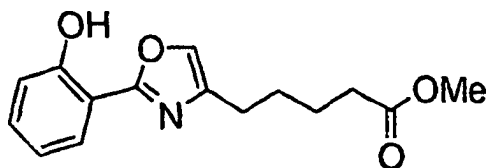
Beispiel 166

4-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäure

[0193] Unter Verwendung eines Verfahrens, das zu dem in Beispiel 162 beschriebenen ähnlich ist, ergibt eine Hydrolyse 4-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäuremethylester (2,75 g, 10 mmol) 2,31 g an 4-[2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methyloxazol-5-yl]buttersäure (88 %) nach der Reinigung. MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 262,0, 263,2 m/z.

Beispiel 167

5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester



[0194] Unter Verwendung eines Verfahrens, das zu dem in Beispiel 165 beschriebenen ähnlich ist ergibt 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester (1,65 g, 5,7 mmol) mit Bortribromid (1,0 M in CH_2Cl_2 , 17,2 ml) in CH_2Cl_2 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester (0,76 g, 48 %). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 276,1, 277,2 m/z.

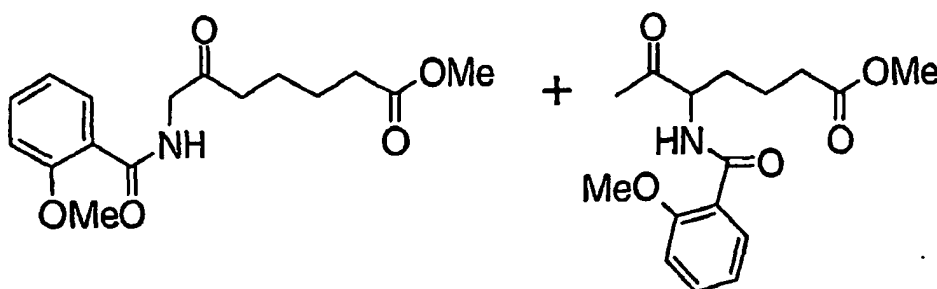
Beispiel 168

5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäure

[0195] Unter Verwendung eines Verfahrens, das zu dem in Beispiel 162 beschriebenen ähnlich ist, ergibt eine Hydrolyse von 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäuremethylester (1,45 g, 5,3 mmol) nach der Reinigung 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-4-yl]pentansäure (1,19 g, 86 %). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 262,1 m/z.

Präparation 33

Gemisch aus 7-(2-Methoxybenzoylamino)-6-oxoheptansäuremethylester und 5-(2-Methoxybenzoylamino)-6-oxoheptansäuremethylester



[0196] Es wird Di-*t*-butyliminodicarboxylat (3,67 g, 16,9 mmol) in DMF (25 ml) unter N_2 bei RT gelöst und es wird NaH (60 %, 0,75 g, 18,6 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird gerührt, bis die Deprotonierung vollständig ist und es wird das in Präparation 30 beschriebene Bromidgemisch (4,0 g, 16,9 mmol) zugegeben und das Gemisch wird über Nacht nahe 50°C erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eine Konzentrierung und Chromatographie des Rückstands über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergibt ein Gemisch aus 7-Di-*tert*-butoxycarbonylamino-6-oxoheptansäuremethylester und 5-Di-*tert*-butoxycarbonylamino-6-oxoheptansäuremethylester (5,6 g, 89 %). MS(ES): $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 391,2 m/z.

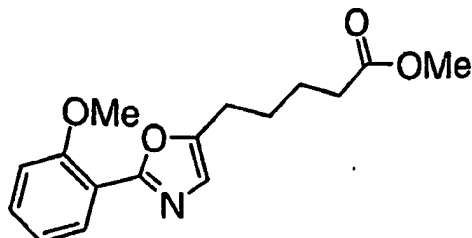
[0197] Das Gemisch aus 7-Di-*tert*-butoxycarbonylamino-6-oxoheptansäuremethylester und 5-Di-*tert*-butoxycarbonylamino-6-oxoheptansäuremethylester (7,5 g, 20 mmol) wird mit $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ behandelt und das entstehende Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine Konzentrierung und Trocknung im Vakuum ergibt ein Gemisch aus 7-Amino-6-oxoheptansäuremethylester und 5-Amino-6-oxoheptansäuremethylesterhydrochloriden (4,1 g, 97 %). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 174,1 m/z.

[0198] Man vereinigt ein Gemisch aus 7-Amino-6-oxoheptansäuremethylester und 5-Amino-6-oxoheptansäuremethylesterhydrochloriden (2,36 g, 11,3 mmol) mit *o*-Anisinsäure (1,71 g, 11,3 mmol), 1-(Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (2,16 g, 11,3 mmol), 1-Hydroxybenzotriazolhydrat (11,3 mmol), *N,N*-Diisopropylethylamin (5,88 ml, 33,8 mmol) in DMF und rührt für 24 bis 48 Stunden. Man verdünnt das Gemisch mit Wasser und extrahiert mit EtOAc. Die vereinigten Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 vor der Konzentrierung getrocknet. Der Rückstand wird einer Chromatographie auf Silicagel (Me

OH/CH₂Cl₂) unterzogen, um die Isolierung eines Gemisches aus 7-(2-Methoxybenzoylamino)-6-oxoheptansäuremethylester und 5-(2-Methoxybenzoylamino)-6-oxoheptansäuremethylester (3,45 g, 99 %) zu ermöglichen. MS(ES): (M+1)⁺ 308,1 m/z.

Beispiel 169

5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäuremethylester



[0199] Das Gemisch der Präparation 33 (2,9 g, 9,5 mmol) wird mit Phosphoroxychlorid (2,6 ml, 28,5 mmol) in DMF (15 ml) vereinigt und das Gemisch wird bei etwa 90°C für 1 Stunde erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösung wird konzentriert und der Rückstand wird über Silicagel (EtOAc/Hexan) chromatographiert, um eine Abtrennung von 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäuremethylester (0,96 g, 35 %) zu ermöglichen. MS(ES): (M+1)⁺ 290,1 m/z.

Beispiel 170

5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäure

[0200] Es wird 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäuremethylester (2,1 g, 7,3 mmol) mit THF (4 ml), EtOH (4 ml) und 2 N NaOH (15 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit wässriger HCl auf einen pH von 3,0 bis 4,0 eingestellt. Das Gemisch wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die Extrakte werden im Vakuum konzentriert. Eine Trocknung ergibt 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäure (1,8 g, 91 %). MS(ES): (M+1)⁺ 274,1, 275,1 m/z.

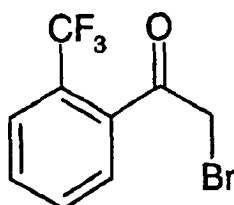
Beispiel 171

5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäure

[0201] Es wird 5-[2-(2-Methoxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäure (1,75 g, 6,4 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur gelöst. Man gibt Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂, 15 ml) zu und rührt bei Raumtemperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Wasser/Methanol (95/5) gestoppt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird erneut Hydrolysebedingungen unterzogen, wie dies in Präparation 14 beschrieben ist. Eine Chromatographie des entstehenden Rückstands über Silicagel (MeOH/CH₂Cl₂) erlaubt die Isolierung von 5-[2-(2-Hydroxyphenyl)oxazol-5-yl]pentansäure (1,45 g, 87 %). MS(ES): (M+1)⁺ 262,1, 263,2 m/z.

Präparation 34

2-Brom-1-(2-trifluormethylphenyl)ethanon

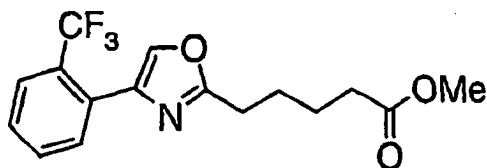


[0202] 2'-Trifluormethylacetophenon (5,0 g, 26,6 mmol) wird in CHCl₃ (25 ml) gelöst und dieses Gemisch wird zu einer warmen Aufschlämmung von CuBr₂ (11,86 g, 53,2 mmol) in EtOAc (75 ml) gegeben. Das Gemisch wird für etwa 5 Stunden nahe dem Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und filtriert und das entste-

hende Filtrat wird konzentriert. Der Rückstand wird über Silicagel (CH_2Cl_2) chromatographiert, um eine Isolierung von 2-Brom-1-(2-trifluormethylphenyl)ethanon zu erlauben (6,6 g, 93 %).

Beispiel 172

5-[4-(2-Trifluormethylphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester



[0203] Es wird 2-Brom-1-(2-trifluormethylphenyl)ethanon (6,6 g, 24,7 mmol) mit 5-Carbamoylpentansäuremethylester (7,8 g, 49 mmol) vereinigt und das pure Gemisch wird in einem verschlossenen Gefäß bei 140–150°C für etwa 4,5 Stunden erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Na_2SO_4 vereinigt und konzentriert. Eine Chromatographie über Silicagel (CH_2Cl_2) ermöglicht die Gewinnung von 5-[4-(2-Trifluormethylphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,47 g, 43 %). MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 328,2 m/z.

Beispiel 173

5-[4-(2-Trifluormethylphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure

[0204] 5-[4-(2-Trifluormethylphenyl)oxazol-2-yl]pentansäuremethylester (3,35 g, 9,9 mmol) wird mit THF (3 ml), EtOH (3 ml) und 2 N NaOH (15 ml) vereinigt und gerührt, bis die Hydrolyse vollständig ist. Das Gemisch wird konzentriert, der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und der pH wird mittels wässriger HCl auf pH 3,0 bis 4,0 eingestellt. Das Gemisch wird mit EtOAc extrahiert und die Extrakte werden über Na_2SO_4 vor der Konzentrierung getrocknet. Der Rückstand wird über Silicagel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) chromatographiert, um eine Gewinnung von 5-[4-(2-Trifluormethylphenyl)oxazol-2-yl]pentansäure (2,36 g, 76 %) zu ermöglichen. MS(ES): $(\text{M}+1)^+$ 314,2 m/z.

Formulierung

[0205] Da die Verbindung der Formel II einen basischen und/oder sauren Rest enthalten kann (das heißt Amino- und/oder Carbonsäure) kann die Verbindung als pharmazeutisches Salz formuliert werden, beispielsweise als Natrium- oder Hydrochloridsalz oder als Salz, wie dies in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Weinheim, New York: VCH, Wiley-VCH, 2002 beschrieben ist. Die Verbindung der Formel II wird vorzugsweise in einer Dosierungsform formuliert, das heißt in einem individuellen Abgabeträger, beispielsweise einer Tablette oder einer Kapsel, bevor sie an den empfangenden Patienten verabreicht wird. Daher ist eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel II oder ein pharmazeutisches Salz hiervon, einen Wirkstoff und einen pharmazeutischen Träger enthält.

[0206] Die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden durch bekannte Verfahren mittels gut bekannter und leicht verfügbarer Inhaltsstoffe hergestellt. Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen wird das Abgabemittel (Verbindung der Formel II) mit einem Wirkstoff gemischt und wird gewöhnlich mit einem Träger gemischt oder durch einen Träger verdünnt oder in einen Träger eingeschlossen, der in Form einer Kapsel, eines Sachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters vorliegen kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient kann es ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Träger, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff dient.

Biologische Tests

Entwicklung der Formulierung des Abgabemittels

[0207] Für eine orale Dosierung einer GLP-1 Verbindung wird, typischerweise für jede Formulierung ein pH Bereich von 7,4 bis 8,4 verwendet, während für ein MC4 Agonistpeptid für die Formulierung typischerweise ein pH Bereich von 6,8–7,2 (am typischsten 7,0) verwendet wird. Eine Zielabgabemittelkonzentration von 150 mg/ml ist auch in beiden Fällen typisch. Es werden anfängliche Machbarkeitsstudien ausgeführt, um die

schließlichen Trägerformulierungen zu bestimmen.

[0208] Kurz gesagt werden 200 mg des Abgabemittels in ein Typ I Glasröhrchen gewogen, wozu 1 ml Milli Q Wasser gegeben wird. Jedes Gemisch wird visuell auf Löslichkeit untersucht, wonach die Zugabe von NaOH, um die Löslichkeit zu erhöhen oder von HCl, um den pH zu senken, zur oralen Dosierung erfolgt. Die Formulierungen werden dann mit Milli Q Wasser auf 150 mg/ml verdünnt. Unter Verwendung dieses Ansatzes fallen die Formulierungen im allgemeinen in 3 Kategorien: Wässrig löslich, fast vollständig löslich (beispielsweise wenige verbleibende ungelöste Partikel, sehr feine wässrige Suspensionen oder leicht trüber Suspensionen) und wässrige, unlösliche (beispielsweise schwere Suspensionen). Abgabemittel, die eine wässrige Unlöslichkeit zeigen werden erforderlichenfalls in 4 % G/V (wässriger) Hydroxypropylcellulose (Klucel® LF, Hercules, Wilmington, DE) formuliert. In diesen Fällen werden zwischen 50 und 100 mg des Mittels in Klucel® LF in einem Typ I Glasröhrchen unter Bildung einer Konzentration von 200 mg/ml suspendiert. Für schwere wässrige und Klucel® LF Suspensionen werden die Präparationen für 3 Minuten auf Eis gekühlt, wonach eine Sondenultraschallung auf Eis für 30 Minuten mittels eines Misonix Sonicator® Ultrasonic Processor XL (3/16th Inch Mikrospritze) zur Verringerung der Partikelgröße erfolgt. Nach einer pH Einstellung mit NaOH oder HCl werden die Formulierungen dann auf 150 mg/ml mit MilliQ Wasser oder Klucel® LF verdünnt.

Formulierung von Stammlösungen des Wirkstoffs

[0209] Die GLP-1 Verbindungen (beispielsweise Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH und Val⁸-Glu²²-I³³-GLP-1(7-37)OH und MC4 Agonistpeptide (beispielsweise Ac-Arg-cyclo[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, Accyclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂, Ac-cyclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Penicillamin]-NH₂ und N-Cyclohexanocarbonylcyclo[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Penicillamin]-NH₂) wie sie hierin verwendet werden, sind in WO 03 072 195 A und der Patentanmeldung PCT/US04/16625 vom 17. Juni beschrieben.

[0210] Eine Stammlösung der GLP-1 Wirkstoffverbindung wird folgendermaßen hergestellt. Kurz gesagt wird eine bekannte Menge an lyophilisiertem Wirkstoff in ein Typ I Glasröhrchen eingewogen. Dann wird MilliQ Wasser unter Bildung einer Anfangskonzentration von etwa 7–10 mg/ml zugegeben. Die vollständige Löslichkeit des Peptids wird durch langsame Erhöhung des pH des Mediums auf 10,5 mit 1 N NaOH und 5 N NaOH, gefolgt von einer Inkubation bei Raumtemperatur für 30 Minuten erreicht. Ein Volumen an 1 M Tris Puffer pH 8,0 wird unter Bildung einer Pufferendkonzentration von 20 mM Tris zugegeben und der pH wird mit 1 N HCl und 5 N NaOH auf pH 7,8 eingestellt. Die Lösung wird dann durch ein 0,2 µm Spritzenfilter mit geringer Proteinbindung (Millex GV, Millipore) filtriert. Die Konzentration des Peptidfiltrats wird durch UV Spektroskopie (λ_{max} = 280 nm) bestimmt. Die Lösung wird dann in eine Stammkonzentration von etwa 5,0 mg/ml mittels 20 mM Tris Puffer pH 7,8 verdünnt. Die Wirkstofflösung wird in 1,0 ml Aliquots bei –70°C bis zur Verwendung gelagert.

[0211] Eine Stammlösung des MC4R Agonistpeptids wird folgendermaßen hergestellt. Kurz gesagt wird eine bekannte Menge an lyophilisiertem MC4R Agonistpeptid in ein Typ I Glasröhrchen eingewogen. Milli Q Wasser wird dann unter Bildung einer Anfangskonzentration von etwa 19–21 mg/ml zugegeben. Der pH wird mit 1 N NaOH und 5 N NaOH auf 6,0 angehoben, wonach eine Inkubation für 30 Minuten bei Raumtemperatur erfolgt. Die Konzentration der Peptidlösung wird durch UV Spektroskopie (max = 280 nm; Lichtbrechungskorrektur wird zwischen 250 nm und 410 nm angewendet) bestimmt. Die Lösung wird dann als Stammlösung mit einer Konzentration von etwa 20,0 mg/ml gelagert. Die Peptidlösung wird gelagert und bis zur Verwendung bei 4–8°C gekühlt.

Orales Rattenabgabeverfahren

[0212] Männliche Sprague-Dawley Ratten (kanülierte Femoralarterie, Charles River, Wilmington, MA), die 250–300 g wiegen, werden in diesen Studien verwendet. Die Tiere werden in Einzeledelstahlkäfigen gehalten und gemäß den Eli Lilly and Company Animal Care and Use Policies & Procedures versorgt. Die Tiere lässt man für mindestens 12 Stunden fasten (mit freiem Zugang zu Wasser), bevor die Dosis verabreicht wird. Jedes Experiment (Abgabemittel + Wirkstoff) wird in einer Gruppe an 4 Ratten ausgeführt. Die Endformulierungen für jedes Abgabemittel werden etwa 5 bis 10 Minuten vor der in vivo Dosierung frisch hergestellt.

[0213] Genauer gesagt werden die Abgabemittelformulierung (~ 165 mg/ml) und die GLP-1 Wirkstofflösung (~ 5,0 mg/ml Stammlösung) unter Bildung eines Gemisches aus Abgabemittel + Wirkstoff zusammengegeben. Die Endkonzentrationen in jeder Formulierung sind jeweils 150 mg/ml und 0,5 mg/ml. Die Formulierungen werden durch eine orale Verabreichung (p.o.) für eine schließliche Dosis von 300 mg/kg Abgabemittel und 1,0 mg/kg Wirkstoff dosiert. 1 ml Blutproben werden in EDTA Röhrchen aus der systemischen Kanüle (Femoralar-

terie) von jedem Tier nach 5, 10 und 20 Minuten (eine Probe/Zeitpunkt) gewonnen. Die Röhrchen werden auf Eis unmittelbar nach der Gewinnung gekühlt und bei etwa 5°C/3000 Upm/15 Minuten zentrifugiert. Das Plasma wird entfernt, in 12 × 75 mm Polypropylenprobenröhrchen mit Schnappdeckeln gegeben und sofort bei -70°C gelagert, bis sie durch einen Radioimmuntest analysiert werden.

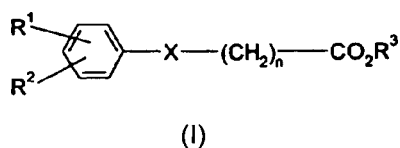
[0214] Im Fall eines MC4 Agonistpeptidwirkstoffs werden die Abgabemittelformulierung (~ 165 mg/ml Stammlösung) und die Peptidlösung (~ 20,0 mg/ml Stammlösung) unter Bildung eines Gemisches aus Abgabemittel und Wirkstoff zusammengegeben. Die Endkonzentrationen in jeder Formulierung betragen jeweils 150 mg/ml und 5,0 mg/ml. Die Formulierungen werden durch eine orale Gabe (p.o.) für eine schließliche Dosis von 300 mg/kg Abgabemittel und 10,0 mg/kg Wirkstoff dosiert. 0,40 ml Blutprobe wird in Heparinröhrchen aus der systemischen Kanüle (Femoralarterie) von jedem Tier nach 5, 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten (eine Probe/Zeitpunkt) entnommen. Die Röhrchen werden auf Eis unmittelbar nach der Gewinnung gekühlt und bei etwa 5°C/3000 Upm/15 Minuten zentrifugiert. Das Plasma wird in Platten mit 96 Vertiefungen überführt und unmittelbar bei -70°C gelagert, bis sie durch eine LC/MS/MS analysiert werden.

Radioimmuntest und Pharmakokinetikanalyse

[0215] Die Konzentrationen an immunreaktivem Wirkstoff in Rattenplasma werden durch einen Radioimmuntest getestet, der unspezifisch natives Peptid und metabolische Produkte detektiert. Diese Konzentrationen werden anschließend verwendet, um die angegebenen pharmakokinetischen Parameter zu bestimmen. Die Plasmaproben werden mit radioaktiv markiertem Wirkstoff und polyklonalem Kaninchenantiserum gemischt und dann über Nacht bei -4°C inkubiert. Gebundene und freie Formen an immunreaktivem Mittel werden durch Fällen der gebundenen Fraktion durch Polyethylenglycol-gestützte, Fällung durch sekundäre Antikörper getrennt. Nach dem Sammeln der gebundenen Fraktion durch Zentrifugation wird die Radioaktivität durch einen gamma Zähler gemessen. Die Daten werden durch einen gewichteten logistischen Algorithmus mit 4/5 Parameter analysiert. Für GLP-1 Verbindungen reicht die Standardkurve von 9,8 pg/ml bis 10 000 pg/ml und die oberen und unteren Quantifizierungsgrenzen betragen jeweils 150 pg/ml und 4000 pg/ml. Für die MC4 Agonistpeptide reicht die Standardkurve von 5,0 ng/ml bis 5000 ng/ml und die oberen und unteren Quantifizierungsgrenzen betragen jeweils 10 ng/ml und 5000 ng/ml. Die pharmakokinetische Analyse wird mittels Win-Nonlin® Version 3.0 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) ausgeführt. Die Plasmakonzentrationszeitdaten werden als Mittel ± Standardabweichung (SD) angegeben. Die Effizienz des Abgabemittels wird als Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve definiert, die von 0 bis 20 Minuten (AUC) des Wirkstoffs jeweils in Gegenwart des Abgabemittels gemessen wird. Repräsentative Verbindungen der Formel II (Abgabemittel) werden mit einem Wirkstoff im oralen Rattenabgabetest getestet und die AUC des Wirkstoffs in Gegenwart des Abgabemittels ist größer als die AUC des Wirkstoffs in Abwesenheit des Abgabemittels.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I

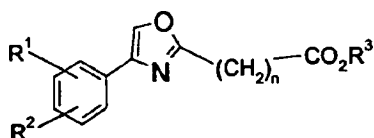


worin

R¹ ausgewählt ist aus OH oder NH₂ und sich an der ortho-Position relativ zum Heterocyclus X befindet, R² ausgewählt ist aus OCH₃ und H und sich an der para-Position relativ zum Heterocyclus X befindet, R³ für H steht,

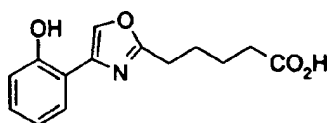
X für einen fünfgliedrigen, aromatischen Heterocyclus steht, der optional mit C₁-C₄ Alkyl substituiert ist, worin der Heterocyclus zumindest zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält, worin zumindest ein Heteroatom für N stehen muss und worin der Heterocyclus nicht 1,3,4-Oxadiazol sein kann, n für 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 steht, oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel



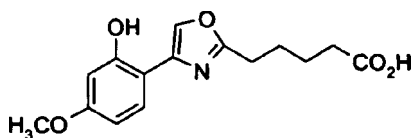
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

3. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



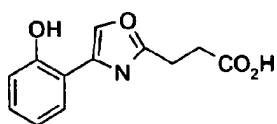
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

4. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



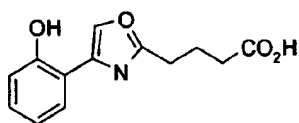
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

5. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



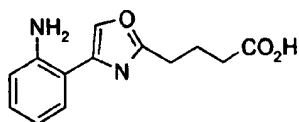
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

6. Verbindung nach Anspruch 1, die folgenden ist



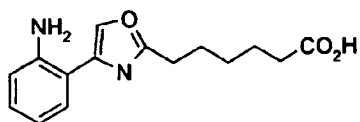
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

7. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



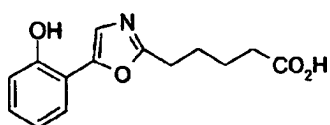
oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

8. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

9. Verbindung nach Anspruch 1, die folgende ist



oder ein pharmazeutisches Salz hiervon.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, die umfasst

- a) eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein pharmazeutisches Salz hiervon, und
- b) eine GLP-1 Verbindung.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die GLP-1 Verbindung Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, die umfasst

- a) eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder ein pharmazeutisches Salz hiervon, und
- b) ein MC4 Agonistpeptid.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen