

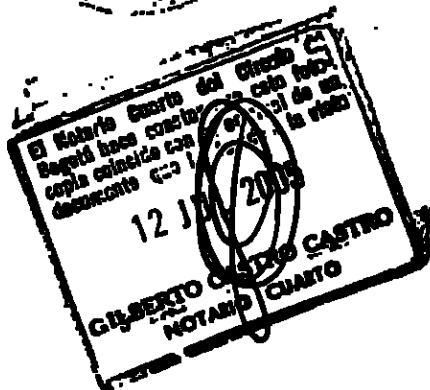


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Beitz
und die Echtheit des beigesetzten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Eugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Frankfurt am Main, den 12. 11. 2009
DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 • Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 APO 20

DE LEGALIZACIONES
VENEZUELA

Traducc.
ción de

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,

2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9433 Minjusticia

~~CONFIDENTIAL~~
~~SECRET~~

254

~~GILBERTO CASTRO CASTRO~~
~~COPIABLE CUNITE~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

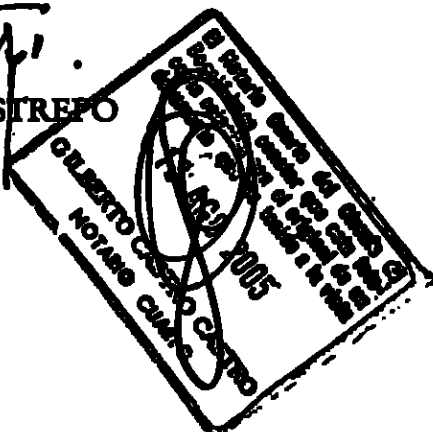
E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903



Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

1. IDENTIFICACION

24 FEB 2004

En Bogotá, D. C. _____ ante mí

Compare DO. GUSTAVO HOLLMAUER RESTREPO

con CA 2878023

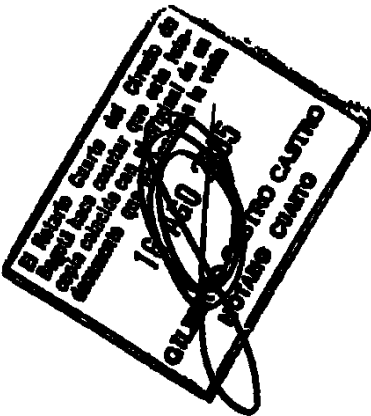
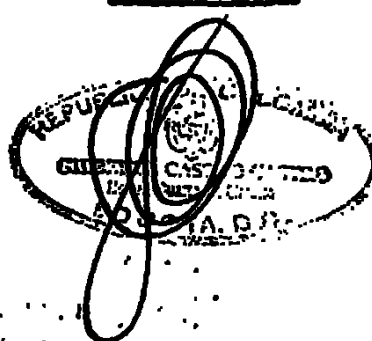
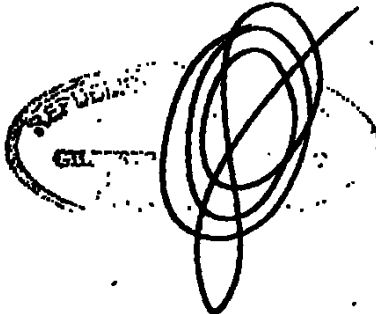
de BOGOTA TP# J903 CSJ

Que la (s) _____

documenta en (en)

En constancia _____

Amalia Fajardo



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERPUBLIZIERTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. September 2004 (10.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/076427 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 263/32,
413/04, A61K 31/421, 31/422, A61P 3/10, 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001579

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Februar 2004 (19.02.2004)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 08 355.3 27. Februar 2003 (27.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STAPPER, Chris-
tian [DE/DE]; Wallaustrasse 53, 55118 Mainz (DE).
GRETZKE, Dirk [DE/DE]; Kaulbachstrasse 57, 60596
Frankfurt (DE). GLOMBIK, Helner [DE/DE]; Am
Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE). FALK, Eugen
[DE/DE]; Völklingerweg 15, 60529 Frankfurt (DE).
GOERLITZER, Jochen [DE/DE]; Stegstrasse 60, 60594

Frankfurt am Main (DE). KEIL, Stefanie [DE/DE];
Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim (DE). SCHAEFER,
Hans-Ludwig [DE/DE]; Steingasse 7, 65239 Hochheim
(DE). WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Haintchner Str.
12a, 65618 Sellers (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

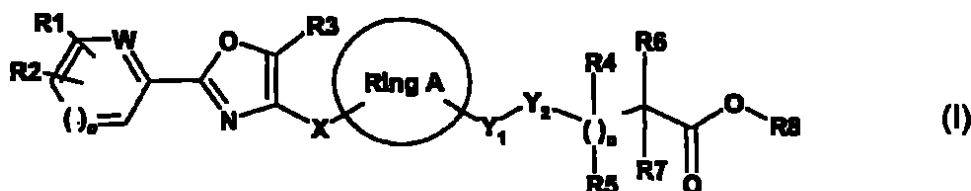
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 3-(2-PHENYL-OXAZOL-4-YL METHOXY) CYCLOHEXYLMETHOXY ACETIC ACID DERIVATIVES AND RE-
LATED COMPOUNDS USED AS PPAR MODULATORS FOR TREATING TYPE 2 DIABETES AND ARTERIOSCLEROSIS

(54) Bezeichnung: 3-(2-PHENYL-OXAZOL-4-YLMETHOXY)-CYCLOHEXYLMETHOXY-ESSIGSÄURE DERIVATE UND
VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS PPAR MODULATOREN ZUR BEHANDLUNG VON TYP 2 DIABETES UND ATHE-
ROSKLEROSE



(57) Abstract: The invention relates to cycloalkyl methoxy substituted acetic acid derivatives, in addition to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention relates to compounds of formula (I), in which the groups are defined as cited in the description, in addition to their physiologically compatible salts and to a method for their production. The compounds are suitable e.g. for treating and/or preventing disorders of the fatty acid metabolism and disorders of glucose utilisation in addition to disorders, in which insulin resistance plays a part.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Cycloalkyl-methoxy substituierte Essigsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettstoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen sowie Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

WO 2004/076427 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

3- (2-PHENYL-OXAZOL-4-YLMETHOXY)-CYCLOHEXYLMETHOXY-ESSIGSÄURE DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS PPAR MODULATOREN ZUR BEHANDLUNG VON TYP 2 DIABETES UND ATHEROSKLEROSE

5

Die Erfindung betrifft Cycloalkyl-methoxy substituierte Essigsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

- 10 Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876).

Der Erfindung lag die Aufgabe zu Grunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Modulation des Lipid- und/oder

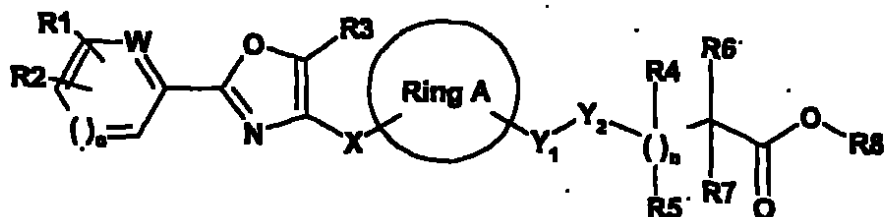
- 15 Kohlehydratstoffwechsels erlauben und sich somit zur Prävention und/oder Behandlung von Krankheiten wie Typ 2 Diabetes und Atherosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen eignen.

Überraschenderweise wurde eine Serie von Verbindungen gefunden, die die Aktivität

- 20 von PPAR Rezeptoren modulieren. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Aktivierung von PPARalpha und PPARgamma, wobei das Ausmaß der relativen Aktivierung je nach Verbindungen unterschiedlich sein kann.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I

25



worin bedeuten:

- Ring A (C3-C8)-Cycloalkandiyl, (C3-C8)-Cycloalkendiyl, wobei in den
Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere
5 Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-
C6)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, (C6-C10)-Aryl, (C6-C10)-Aryloxy, OH,
NO₂; oder
- 10 R1 und R2 zusammengenommen mit dem Phenyl-, Pyridin-, 1-H-Pyrol-, Thiophen-
oder Furan-Ring kondensiertes, teilweise oder nicht gesättigtes
bicyclisches (C6-C10)-Aryl, (C5-C11)-Heteroaryl;
- R3 H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C3)-Alkyl-(C3-C8)-Cycloalkyl,
15 Phenyl, (C1-C3)-Alkyl-Phenyl, (C5-C6)-Heteroaryl, (C1-C3)-Alkyl-(C5-
C6)-Heteroaryl oder (C1-C3)-Alkyl, das durch F ganz oder teilweise
substituiert ist;
- W CH, N, falls o = 1;
- 20 W O, S, NR₁₀, falls o = 0;
- X (C1-C6)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe ein oder mehrere
Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 25 Y1 (CR₁₃R₁₄)_p;
- p 1, 2;
- 30 Y2 CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉,-
- n 0 - 2;

R4 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls Y2 ungleich O, NR9;

R5 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls Y2 ungleich O, NR9;

5

R6 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls n ungleich 0;

R7 H, F (falls n ungleich 0), (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C2-C6)-Alkenyl,
 (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl, wobei Alkyl gegebenenfalls
 10 substituiert sein kann durch ein oder mehrere Reste aus der Reihe
 Hydroxy, Phenyl, (C5-C11)-Heteroaryl, (C1-C6)-Alkoxy und NR11R12, und
 Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrere Reste
 aus der Reihe Hydroxy, (C1-C6)-Alkoxy, F und CF₃; mit der Maßgabe,
 dass R7 ungleich NR11R12 oder (C1-C6)-Alkoxy, falls R6 = F ist;

15

R6 und R7 zusammen mit dem sie tragenden C-Atom (C3-C8)-Cycloalkyl;

R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

20

R9 H, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, Aryl-(C1-C4)alkyl, CO-
 (C1-C6)-Alkyl, CO-(C6-C10)-Aryl, CO-(C1-C6)-Alkyl-(C6-C10)-Aryl, CO-
 (C5-C11)-Heteroaryl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl-(C6-
 C10)-Aryl, C(O)-O-(C6-C10)-Aryl, C(O)-O-(C5-C11)-Heteroaryl, SO₂-(C1-
 C6)-Alkyl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl-(C6-C10)-Aryl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl-SO₂-(C1-
 25 C6)-alkyl, SO₂-(C6-C10)-Aryl, SO₂-(C5-C11)-Heteroaryl, wobei Aryl und
 Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein können durch (C1-C6)-Alkyl, O-
 (C1-C6)-Alkyl, F, Cl, CO-(C1-C6)-Alkyl;

R10 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

30

R11 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

R12 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

R13 H, (C1-C6)-Alkyl;

5 R14 H, (C1-C6)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

15

X (C1-C6)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe das C1- oder C2-Kohlenstoffatom (zum Ring A) durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

20 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl; oder

25 R1 F, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, Phenyl; oder

R1 und R2 zusammen mit dem Phenylring = Naphthyl; oder

R1 in meta- oder in para-Stellung; oder

30

R2 Wasserstoff ist; oder

- R3** H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C3)-Alkyl-(C5-C8)-Cycloalkyl, Phenyl, (C1-C3)-Alkyl-Phenyl; oder
- W** CH, falls o = 1; oder
- 5**
- X** CH₂-O oder CH₂-O-CH₂; oder
- n** 0; oder
- 10 R6** H, (C1-C6)-Alkyl; oder
- R6 und R7 zusammen mit dem sie tragenden C-Atom (C3-C6)-Cycloalkyl, besonders Cyclopentyl; oder**
- 15 R7** (C1-C6)-Alkyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrere Reste aus der Reihe Hydroxy, Phenyl, (C5-C11)-Heteroaryl, (C1-C6)-Alkoxy und NR₁₁R₁₂, mit.
- R11 und R12** H, (C1-C6)-Alkyl; oder
- 20 R13 und R14** Wasserstoff sind.

Besonders bevorzugt sind ferner die Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- 25 R7** (C1-C4)-Alkyl, (C1-C4)-Alkyl-O-(C1-C4)-Alkyl oder Benzyl;

ganz besonders bevorzugt

- R7** (C1-C4)-Alkyl oder, Benzyl.

Ganz besonders bevorzugt sind ferner die Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten

5

Ring A cis-Cyclohexan-1,3-diyl

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, CF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, Phenyl, oder

10

R1 und R2 zusammengekommen mit dem Phenylring = Naphthyl;

R3 (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;

15 W

CH, falls o = 1;

W

O, S, falls o = 0;

X

CH₂-O, CH₂-O-CH₂;

20

Y1

CH₂,;

Y2

CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉;

25 n

0;

R4

H;

R5

H;

30

R6

H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl;

R7 H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C6)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,

R6 und R7 zusammen mit dem sie tragenden C-Atom (C3-C6)-Cycloalkyl;

5 R8 H;

R9 H; (C1-C6)-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C3-C6)-Cycloalkyl, Phenyl, (C5-C6)-Heteroaryl; CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, CO-NH-Phenyl, SO₂-(C1-C4)-Alkyl, SO₂-(C1-C4)-Alkyl-SO₂-(C1-C4)-alkyl, SO₂-Tolyl, wobei
10 Phenyl wiederum substituiert sein kann durch O-(C1-C3)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13 und R14 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-
20 System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 4 bis 11 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ist ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S.

25

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens zwei Asymmetriezentren und können darüber hinaus mehr enthalten. Daher können die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen, reinen Enantiomere,

Diastereomere und Diastereomer-Mischungen vorliegen. Die vorliegende Erfindung
30 umfasst alle diese isomeren Formen der Verbindungen der Formel I. Diese Isomeren Formen können, wenn auch zum Teil nicht expressis verbis beschrieben, nach bekannten Methoden erhalten werden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

5 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,

10 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

15

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-

20 Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in
25 der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm.

30 Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen 5 der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

10

Verwendung

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der 15 Formeln I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Rezeptor-Liganden. Die erfindungsgemäßen PPAR-Rezeptor-Liganden eignen sich als Modulatoren der Aktivität der PPAR Rezeptoren.

Peroxisomen-Proliferatoren-Aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind durch Liganden aktivierbare Transkriptionsfaktoren, die zur Klasse der Kern-Hormon-Rezeptoren 20 gehören. Es existieren drei PPAR Isoformen, PPARalpha, PPARgamma und PPARdelta, die von verschiedenen Genen kodiert werden (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K, Cell Struct Funct. 1993 Oct; 18(5): 267-77).

Von PPARgamma existieren zwei Varianten, PPARgamma₁ und gamma₂, die das 25 Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996) sind. Die verschiedenen PPAR Rezeptoren besitzen eine unterschiedliche Gewebsverteilung und modulieren unterschiedliche physiologische Funktionen. Die PPAR-Rezeptoren spielen eine Schlüsselrolle bei unterschiedlichen Aspekten der Regulation einer 30 Vielzahl von Genen, deren Genprodukte direkt oder indirekt am Lipid- und Kohlehydratstoffwechsel entscheidend beteiligt sind. So spielen z. B. PPARalpha Rezeptoren bei der Regulation des Fettsäurekatabolismus oder des

Lipoproteinstoffwechsels in der Leber eine wichtige Rolle, während PPARgamma zum Beispiel bei der Regulation der Fettzelldifferenzierung entscheidend beteiligt ist.

Darüberhinaus sind PPAR Rezeptoren aber auch an der Regulation vieler weiterer physiologischer Prozesse, auch solcher die nicht direkt mit dem Kohlehydrat- oder

5 Lipidstoffwechsel in Verbindung stehen, beteiligt. Die Aktivität der unterschiedlichen PPAR Rezeptoren kann durch verschiedene Fettsäuren, Fettsäurederivate sowie synthetische Verbindungen in unterschiedlichem Ausmaß moduliert werden.

Entsprechende Reviews über Funktionen, physiologische Wirkung und

Pathophysiologie siehe: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435;

10 Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modullerung der Aktivität von PPAR Rezeptoren eignen, insbesondere der Aktivität von PPARalpha und PPARgamma. Je nach Profil der Modulation sind die Verbindungen der Formel I

15 zur Behandlung, Kontrolle und Prophylaxe nachfolgend beschriebener Indikationen, sowie einer Reihe anderer, damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen geeignet (siehe z.B. Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435;

Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and

20 Patrick Duriaz: PPARS, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines

Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical

25 practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt

2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
- 5 - Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucose-Toleranz,
- Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

10 3. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:

- hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
- 15 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
- niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
- hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen

20

4. Verschiedene andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell
- 25 und venös)
- Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

30 5. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Himschlag
- Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.
- Pankreatitis.
- Andere entzündliche Zustände
- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und hamableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie

- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- Syndrome X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusions Syndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

20

Galenik

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,001 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,01 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1 -10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,001 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter,

enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg
5 enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht
10 gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die
15 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten
25 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
30 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in 5 einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge- 10 meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren 15 zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in freier fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersgierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen 20 der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß 25 Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung 30 umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich

die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen
5 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen
10 Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.
15 Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

20 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem
25 Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

30

Die Verbindungen der Formeln I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel

positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen geeignet.

5 Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig

10 assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
- 15 5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
- 20 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

25 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Beispielhaft seien genannt:

30

Antidiabetika

Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe 5 US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylhamstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV 10 Inhibitoren, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die 15 die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 20 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen 30 wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
5 einem Thiazolidindion, wie z.B., Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
10 einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[2-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril
15 monobenzenesulfonat)

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARgamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 und PCT/EP03/13455 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. In Kombination mit
30 einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Lipidmodulatoren

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,
15 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
25 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit
30 Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, 10 WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 15 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

20 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

25 Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on

Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-Indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, wie verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit 5 Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und 10 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

15 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten im zellulären PPARalpha - Test

20

Prinzip

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie 25 (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als PPARalpha-Reporterzelllinie bezeichnet wird. Sie enthält zwei genetische Elemente, ein Luziferase-Reportererelement (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) und ein PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD), welches die Expression des Luziferase-Reportererelementes in Abhängigkeit eines PPARalpha-Liganden vermittelt. Das stabil 30 und konstitutiv exprimierte Fusionsprotein GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD bindet im Zellkern der PPARalpha-Reporterzelllinie über den GAL4-Proteinanteil an die GAL4-DNA-Bindungsmotive 5'-oberhalb des Luziferase-Reportererelementes, das im Genom

der Zelllinie integriert ist. Ohne Zugabe eines PPARalpha-Liganden ist die Expression des Luziferase-Reportergens nur gering, sofern im Test fettsäuredepletiertes fötales Kälberserum (cs-FKS) verwendet wird. PPARalpha-Liganden binden und aktivieren das PPARalpha-Fusionsprotein und bewirken darüber die Expression des

5 Luziferasereportergens. Die gebildete Luziferase lässt sich über ein entsprechendes Substrat mittels Chemilumineszenz nachweisen.

Konstruktion der Zelllinie

- 10 Die PPARalpha-Reporterzelllinie wurde in 2 Stufen hergestellt: Zuerst wurde das Luziferase-Reporterelement konstruiert und stabil in HEK-Zellen transfiziert. Dazu wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jeweils 5'-CGGAGTACTGTCCTCCGAG-3') 5'-oberhalb eines 68 bp langen minimalen MMTV-Promotors (Genbank-Accession # V01175) einkloniert. Der minimale MMTV-
- 15 Promotorabschnitt enthält eine CCAAT-Box und ein TATA-Element, um eine effiziente Transkription durch die RNA-Polymerase II zu ermöglichen. Die Klonierung und Sequenzierung des GAL4-MMTV-Konstruktes erfolgte analog wie bei Sambrook J. et al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Danach wurde 3'-unterhalb des GAL4-MMTV-Elementes das gesamte Luziferasegen
- 20 von Photinus pyralis (Genbank-Accession # M15077) einkloniert. Nach der Sequenzierung wurde das aus fünf GAL4-Bindungsstellen, MMTV-Promotor und Luziferasegen bestehende Luziferase-Reporterelement in ein Zeozin-Resistenz vermittelndes Plasmid umkloniert, um zu dem Plasmid pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo zu gelangen. Dieser Vektor wurde nach den Angaben in Ausubel, F.M. et al. (Current
- 25 protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995) in HEK-Zellen transfiziert. Danach wurde unter Verwendung von zeozinhaltigem Medium (0,5 mg/ml) ein geeigneter stabiler Zellklon selektioniert, der eine möglichst niedrige Basalexpression des Luziferasegens zeigte.
- In einem zweiten Schritt wurde das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-
- 30 humanPPARalpha-LBD) in den beschriebenen stabilen Zellklon eingebracht. Dazu wurde zunächst die für die N-terminalen 76 Aminosäuren des Glukocorticoid-Rezeptors (Genbank-Accession # P04150) kodierende cDNA mit dem für die

Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierenden cDNA-Abschnitt verknüpft. Am 3'-Ende dieses GR-GAL4-Konstruktes wurde die cDNA der Ligandenbindungsdomäne des humanen PPARalpha-Rezeptors einkloniert (Aminosäuren S167-Y468; Genbank-Accession # S74349). Das so hergestellte Fusionskonstrukt (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) umkloniert, um darin eine konstitutive Expression durch den Cytomegalovirus-Promotor zu ermöglichen. Dieses Plasmid wurde mit einer Restriktionsendonuklease linearisiert und stabil in den bereits beschriebenen, das Luziferase-Reporterelement enthaltenden Zellklon transfiziert. Durch Selektion mit Zeozin (0,5 mg/ml) und G418 (0,5 mg/ml) wurde die fertige PPARalpha-Reporterzelllinie isoliert, die ein Luziferase-Reporterelement enthält und konstitutiv das PPARalpha-Fusionsprotein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) exprimiert.

15 Durchführung des Tests

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

20 Tag 1

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %-igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist: 10% cs-FKS (fetales Kälberserum; #SH-30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml Zeozin (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10131-027, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 353112, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C in Anwesenheit von 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen), mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des beschriebenen DMEM-Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 35.000 Zellen pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610,

Coming Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Tag 2

- 5 Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (#41985-039, Invitrogen) verdünnt, das mit 5 % cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) und den bereits beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt ist.
- 10 Testsubstanzen werden in 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 µM bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM oder zwischen 100 nM und 1 pM geprüft.
- Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen
- 15 zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Test beträgt unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.
- Jede Platte wurde mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in
- 20 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24 h in einem Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert.

Tag 3

- 25 Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und das Medium abgesaugt. Zur Lyse der Zellen werden 50 µl Bright Glo Reagens (Firma Promega) pro well einer 96-well Mikrotiterplatte zupipettiert. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur werden die Mikrotiterplatten im Lumineszenzmeßgerät (Trilux der Firma Wallac)
- 30 gemessen. Die Messzeit pro well einer Mikrotiterplatte beträgt 1 sec.

Auswertung

Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten werden mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.

5

Die PPARalpha-EC50-Werte für die Verbindungen der Beispiele 1 bis 85 liegen in diesem Assay im Bereich von 0,07nM bis >10 µM..

Die Ergebnisse für die Aktivität einiger erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel I
10 sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
4	25
8a	1,8
9	4,3
16	4,0
22	0,07
24	0,3
33	17
38	8,5
42	79
51	12
64	0,4
74	0,4

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der
15 Formel I den PPARalpha-Rezeptor aktivieren und damit zum Beispiel analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.; PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis,

Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405 ,25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

5

Bestimmung von EC50-Werten von PPAR-Agonisten Im zellulären PPARgamma - Test

10 Prinzip

Zur Bestimmung der zellulären PPARgamma Aktivität von PPAR-Agonisten wird ein transientes Transfektionssystem eingesetzt. Es basiert auf der Verwendung eines Luziferase-Reporterplasmides (pGL3basic-5xGAL4-TK) und eines PPARgamma-
 15 Expressionsplasmides (pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD). Beide Plasmide werden vorübergehend (= transient) in humane embryonale Nierenzellen (HEK-Zellen) transfiziert. In diesen Zellen wird dann das Fusionsprotein GAL4-humanPPARgammaLBD exprimiert, das an die GAL4-Bindungsstellen des Reporterplasmides bindet. In Anwesenheit eines PPARgamma-aktiven Liganden wird
 20 durch das aktivierte Fusionsprotein GAL4-humanPPARgammaLBD die Expression des Luziferase-Reportergens induziert, was sich nach Zugabe eines Luziferasesubstrates in Form eines Chemilumineszenzsignals nachweisen lässt. Im Unterschied zur stabil transfizierten PPARalpha-Reporterzelllinie werden beim zellulären PPARgamma-Test die beiden Komponenten (Luziferase-Reporterplasmid und PPARgamma-
 25 Expressionsplasmid) transient in HEK-Zellen transfiziert, weil die stabile und permanente Expression des PPARgamma-Fusionsproteins zelltoxisch ist.

Konstruktion der Plasmide

30 Das Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK basiert auf dem Vektor pGL3basic der Firma Promega. Zur Herstellung des Reporterplasmides wurden fünf Bindungsstellen des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 (jede Bindungsstelle mit der

Sequenz 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), 5'-oberhalb zusammen mit einem 160 bp langen Thymidinkinase-Promotorabschnitt (Genbank-Accession # AF027128) in pGL3basic einkloniert. 3'-unterhalb des Thymidinkinasepromotors liegt das gesamte Luziferasegen von *Photinus pyralis* (Genbank-Accession # M15077), welches bereits Bestandteil des verwendeten Plasmides pGL3basic ist. Die Klonierung und Sequenzierung des Reporterplasmides pGL3basic-5xGAL4-TK erfolgte analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

Zur Herstellung des PPARgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD wurde in das Plasmid pcDNA3 (Firma Invitrogen) 3'-unterhalb des Cytomegalovirus-Promotors zunächst die für die Aminosäuren 1-147 des Hefetranskriptionsfaktors GAL4 (Genbank-Accession # P04386) kodierende cDNA einkloniert. 3'-unterhalb der GAL4-DNA-Bindungsdomäne wurde anschließend die cDNA der Ligandenbindungsdomäne (LBD) des humanen PPARgamma-Rezeptors kloniert (Aminosäuren I152-Y475; Accession # g1480099). Klonierung und Sequenzierung des PPARgamma-Expressionsplasmides pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD erfolgten wiederum analog wie bei Sambrook J. et. al. beschrieben (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Neben dem Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-5xGAL4-TK und dem PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD werden für den zellulären PPARgamma-Test noch das Referenzplasmid pRL-CMV (Firma Promega), sowie das Plasmid pBluescript-SK(+) der Firma Stratagene verwendet. Alle vier Plasmide wurden vor der Transfektion in HEK-Zellen mit einem Plasmidpräparationskit der Firma Qiagen präpariert, der eine möglichst endotoxinfreie Plasmidqualität gewährleistet.

Durchführung des Tests

Die Aktivität von PPARgamma-Agonisten wird in einem 4-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist. Vor der Transfektion werden HEK-Zellen in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versetzt ist

10% FKS (#16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen).

Tag 1

- 5 Zunächst wird Lösung A hergestellt, ein Transfektionsgemisch, das neben DMEM-Medium alle vier bereits beschriebenen Plasmide enthält. Für einen Test werden pro 96-well Mikrotiterplatte folgende Mengen zum Ansetzen von 3 ml Lösung A verwendet: 2622 µl antibiotika- und serumfreies DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl Referenzplasmid pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl Luziferase-Reporterplasmid pGL3basic-
- 10 5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl PPARgamma-Expressionsplasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD (100 ng/µl) und 78 µl Plasmid pBluescript-SK(+) (500 ng/µl). Danach werden pro 96-well Mikrotiterplatte 2 ml Lösung B durch Mischen von 1,9 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) mit 100 µl PolyFect-Transfektionsreagens (Firma Qiagen) hergestellt. Anschließend werden 3 ml Lösung A mit 2 ml Lösung B zu
- 15 5 ml Lösung C versetzt, durch mehrfaches Pipettieren gründlich gemischt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert.
- 80% konfluente HEK-Zellen aus einer 175 cm² großen Zellkulturflasche werden einmal mit 15 ml PBS gewaschen (#14190-094, Invitrogen) und mit 3 ml Trypsinlösung (#25300-054, Invitrogen) für 2 min bei 37°C behandelt. Danach werden die Zellen in
- 20 15 ml DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) aufgenommen, welches mit 10% FKS (# 16000-044, Invitrogen), 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung (#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Nach dem Zählen der Zellsuspension im Zellzählgerät wird die Suspension auf 250.000 Zellen/ml verdünnt. Für 1 Mikrotiterplatte werden 15 ml dieser Zellsuspension mit 5 ml der Lösung C
- 25 vermengt. Pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Coming Costar) werden 200 µl der Suspension ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5 % CO₂ inkubiert.

Tag 2

- 30 Zu testende PPAR-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in DMEM-Medium (# 41965-039, Invitrogen) verdünnt, welches mit 2 % Ultrosor (#12039-012, Biosepra), 1 % Penicillin-Streptomycin-Lösung

(#15140-122, Invitrogen) und 2 mM L-Glutamin (#25030-024, Invitrogen) versetzt ist. Testsubstanzen werden in insgesamt 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 μ M bis 100 pM getestet. Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 μ M bis 10 pM geprüft.

- 5 Das Medium der an Tag 1 transfizierten und ausgesäten HEK-Zellen wird vollständig abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen erfolgt mit einem Roboter (Beckman FX). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 μ l pro well einer 96 well-Mikrotiterplatte. Jede Platte wird mit einem Standard
- 10 PPARgamma-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Tests in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 48 h in einem Brutschrank bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert.

Tag 4

- 15 Nach dem Absaugen des Mediums werden gemäß den Angaben des Herstellers pro well je 50 μ l Dual-Glo™ Reagents (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma Promega) zugegeben, um die Zellen zu lysieren und das Substrat für die in den Zellen gebildete Firefly-Luziferase (Photinus pyralis) zur Verfügung zu stellen. Nach einer 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird die Firefly-Luziferase-
- 20 vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen (1 sec. Meßzeit/well; Trilux der Firma Wallac). Danach wird pro well je 50 μ l des Dual-Glo™ Stop & Glo Reagents (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Firma Promega) zugegeben, um die Aktivität der Firefly-Luziferase abzustoppen und das Substrat für die vom Referenzplasmid pRL-CMV aus exprimierte Renilla-Luciferase zur Verfügung zu stellen. Nach einer
- 25 weiteren 10 minütigen Inkubation im Dunkeln bei Raumtemperatur wird erneut für 1 sec/well die durch die Renilla-Luziferase vermittelte Chemilumineszenz im Messgerät gemessen.

Auswertung

30

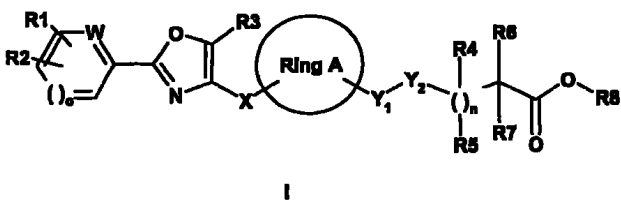
Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Für jeden Meßpunkt, der sich von einem well der Mikrotiterplatte ableitet,

wird der Quotient Firefly/Renilla-Luciferaseaktivität bestimmt. Aus den Quotienten werden die Dosis-Wirkungskurven und EC50-Werte von PPAR-Agonisten mit dem Program XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (Firma IDBS) berechnet.

Mit den in dieser Anmeldung beschriebenen PPAR-Agonisten wurden PPARgamma-5 EC50-Werte im Bereich von 0,08nM bis >10 µM gemessen.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken

Tabelle II



Im folgenden sind Ring A = cis-Cyclohexan-1,3-diyl, R4 = R5 = H und R8 = H

Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
1	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	n-C3H7	—
2	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—
3	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	C2H5	—
4	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	PhCH2	—
5	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—
6	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—
7	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—
8	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	—

29

Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R8
8a	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
9	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	Cyclopentyl		-
10	p-F	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
11	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
12	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
13	5-CH3	H	CH3	O	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
14	p-OCH3	m-OCH3	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
15	p-CH3	H	Ph	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
16	p-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
17	p-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
18	H	H	CH3	S	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
19	m-OCF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
20	p-IC3H7	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
21	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
22	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	H	-
23	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	CH3	-
24	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	C2H5	-
25	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	n-C5H11	-

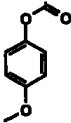
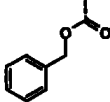
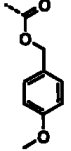
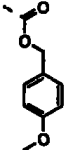
Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
26	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	I-C3H7	—
27	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	CH3	CH3	—
28	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	Ph	—
29	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	cycl- C6H11	—
30	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	n-C3H7	—
31	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	Cyclobutyl		—
32	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	H	—
33	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	n-C5H11	—
34	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	CH3	CH3	—
35	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	I-C3H7	—
36	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	n-C3H7	—
37	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	H	—
38	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	n-C5H11	—
39	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	CH3	CH3	—
40	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	I-C3H7	—
41	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	n-C3H7	—
42	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NH	0	H	(S)-I-C3H7	—
43	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	COCH3

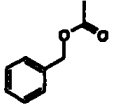
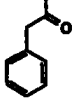
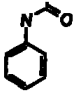
30

Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
44	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	COPh
45	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	SO2CH3
46	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	SO2CH2- SO2CH3
47	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	SO2(p-Tol)
48	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	COOMe
49	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	H
50	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	CH3
51	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-I-C3H7	CH2Ph
52	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	CH2Ph
53	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	2- Thienyl- methyl
54	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	CH2(C6H11)
55	p-CH3	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	-
56	p-CH3	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	C2H5	-
57	p-Ph	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	-
58	H	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	-
59	2-Naphthyl		CH3	CH	CH2OCH2	CH2OCH2	O	0	CH3	CH3	-
60	m-OMe	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	-

Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
61	p-I-C3H7	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
62	p-CH3	H	Cy	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
63	p-I-C3H7	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
64	2-Naphthyl		C2H5	CH	CH2OCH2	CH2OCH2	O	0	CH3	CH3	—
65	p-CH3	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
66	m-CF3	H	t-C3H7	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
67	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	H	—
68	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	CH3	—
69	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	C2H5	—
70	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	n-C3H7	—
71	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	CH3	CH3	—
72	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	CH3	CH3	—
73	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	I-C3H7	—
74	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	I-C3H7	—
75	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	PhCH2	—
76	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	I-C4H9	—
77	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	n-C3H7	n-C3H7	—

31

Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
78	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	Cyclopentyl		—
79	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	(S)-C3H7	
80	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	Cyclopentyl		
81	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	Cyclopentyl		
82	m CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	(R)- PhCH2	Me	

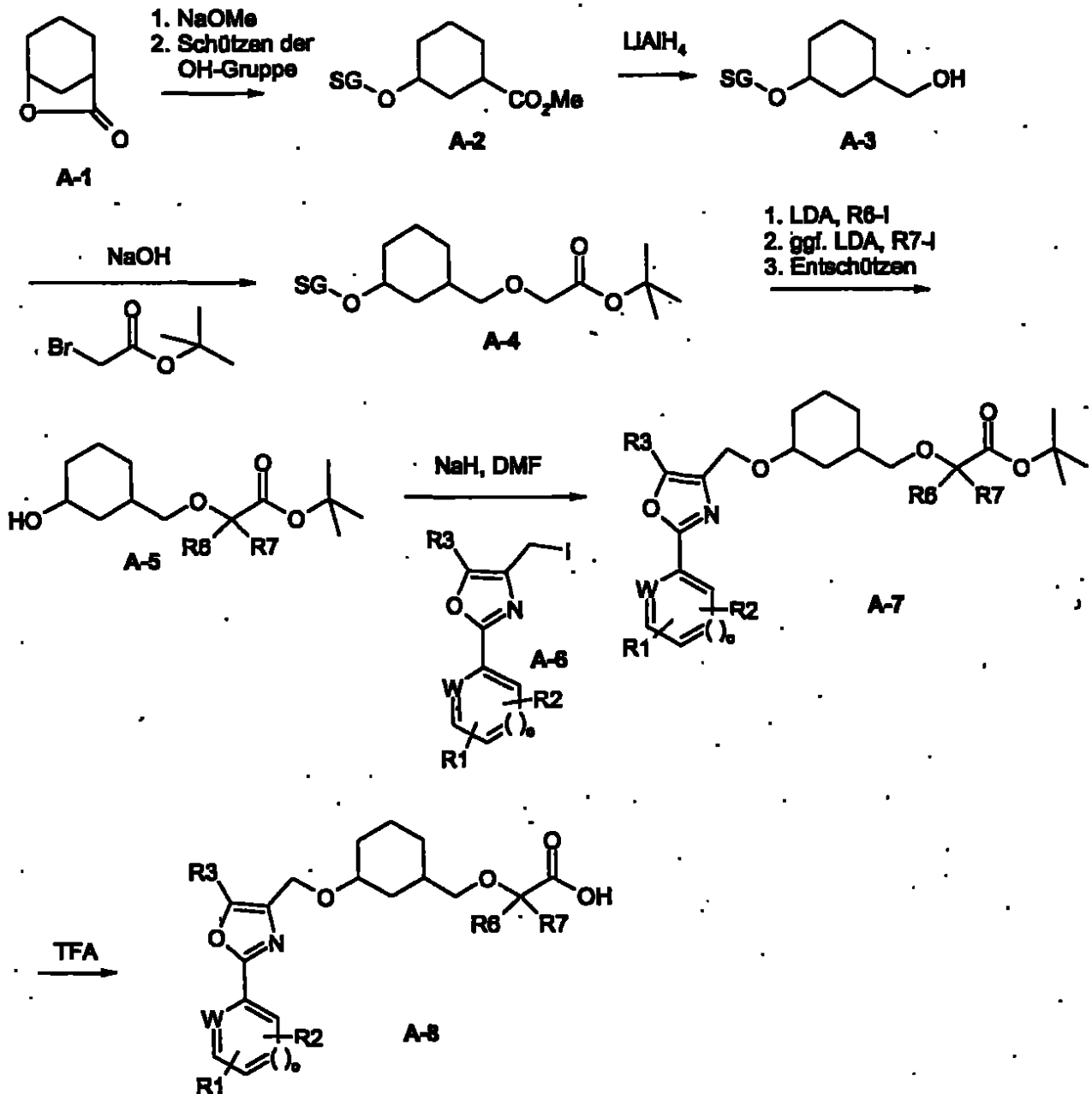
Bsp	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
83	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	
84	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	
85	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	

Di gestrichelte Linie gibt die Verknüpfungstelle an

Verfahren

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsschemata erhalten werden:

5 Verfahren A:



Die Verbindung A-1 wird in einem Alkohol R-8OH umgesetzt. Das so erhaltene Produkt wird an der sekundären Hydroxylgruppe geschützt (z. B. durch Rühren bei RT mit TBDPSCI und Imidazol in DMF), wobei die Verbindung A-2 erhalten wird, worin R₈ 10 die oben beschriebene Bedeutung hat. A-2 wird in einem etherischen Lösungsmittel

mit Lithiumaluminiumhydrid zur Verbindung A-3 reduziert. Die Verbindung A-3 wird in einem Zweiphasensystem aus Toluol und 50%-iger Natriumhydroxidlösung bei 10 °C mit Bromessigsäure-tert-butylester und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zur Verbindung A-4 umgesetzt.

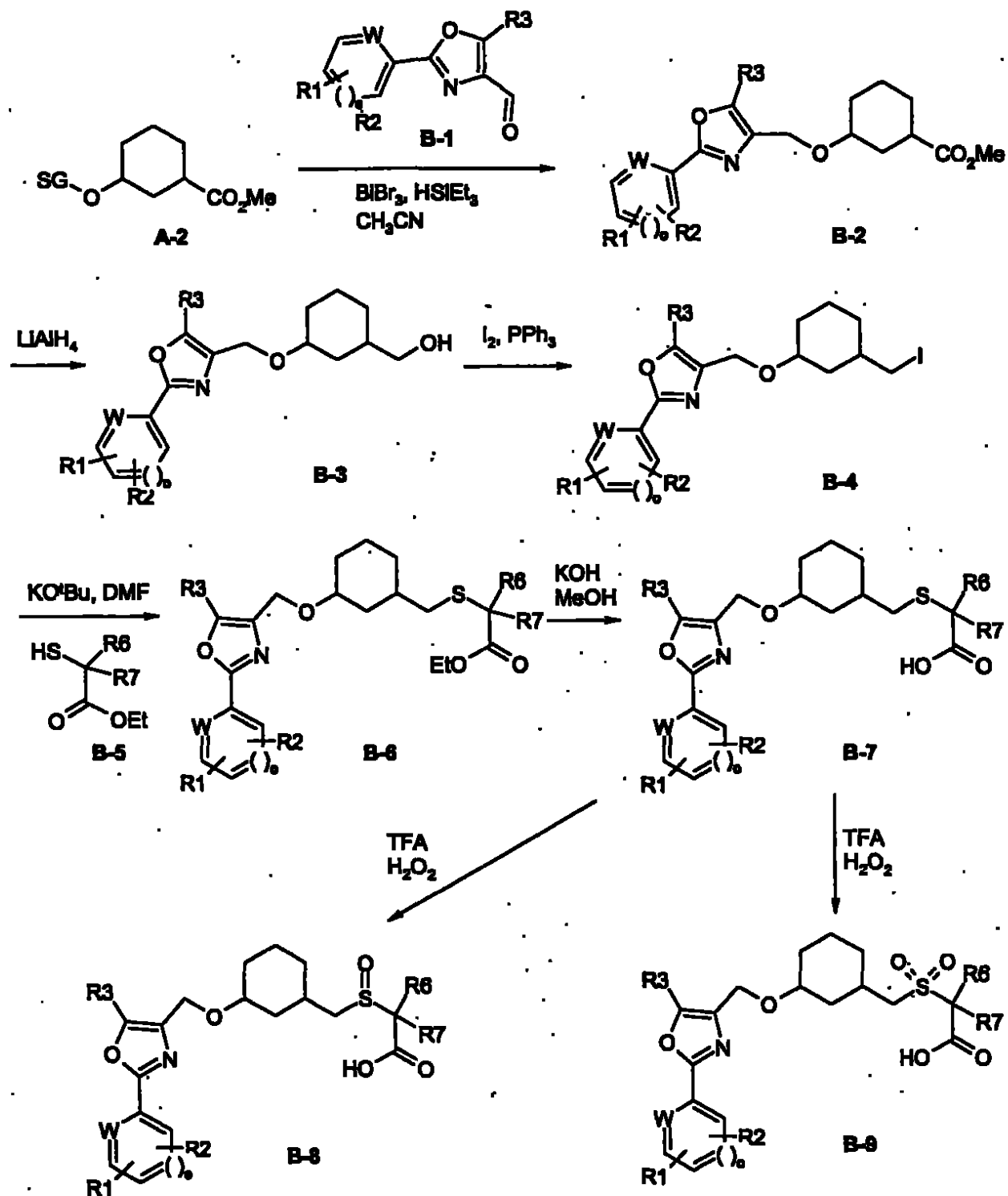
- 5 Die Verbindung A-4 wird in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R6-I, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. In einigen Beispielen wird die so erhaltene Verbindung in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem weiteren Alkyljodid der allgemeinen Formel R7-I, worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt.
- 10 Die Schutzgruppe wird abgespalten, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel A-5 erhalten wird.

Die Verbindung A-5 wird in Methyl-tert-butylether oder Dimethylformamid mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 (siehe Verfahren A), worin R1, R2, R3 und W die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung A-7 umgesetzt.

- 15 Das Produkt A-7 wird mehrere Stunden in Trifluoressigsäure oder HCl/Dioxan gerührt. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel A-8 erhalten.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 31 bis 51 synthetisiert werden.

Verfahren B:



Die Verbindung A-2, wobei SG = tert-Butyldimethylsilyl ist, wird mit Wismuttribromid, Triethylsilan und einer Verbindung der allgemeinen Formel B-1, worin R_1 , R_2 , W und R_3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Acetonitril bei Raumtemperatur zur Verbindung B-2 umgesetzt.

Die Verbindung B-2 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether oder THF zur Verbindung B-3 reduziert. Die Verbindung B-3 wird mit Triphenylphosphin und Iod in Toluol bei Raumtemperatur zur Verbindung B-4 umgesetzt.

Die Verbindung B-4 wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel B-5, wobei R6 5 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung B-6 umgesetzt.

Der Ester wird gespalten, indem die Verbindung B-6 mehrere Stunden in einer Mischung aus Methanol und konzentrierter Kalilauge oder Lithiumhydroxid in THF/Methanol/Wasser gerührt wird. Dabei wird die Verbindung B-7 erhalten.

In einigen Beispielen wird die Verbindung B-7 mit einem Äquivalent

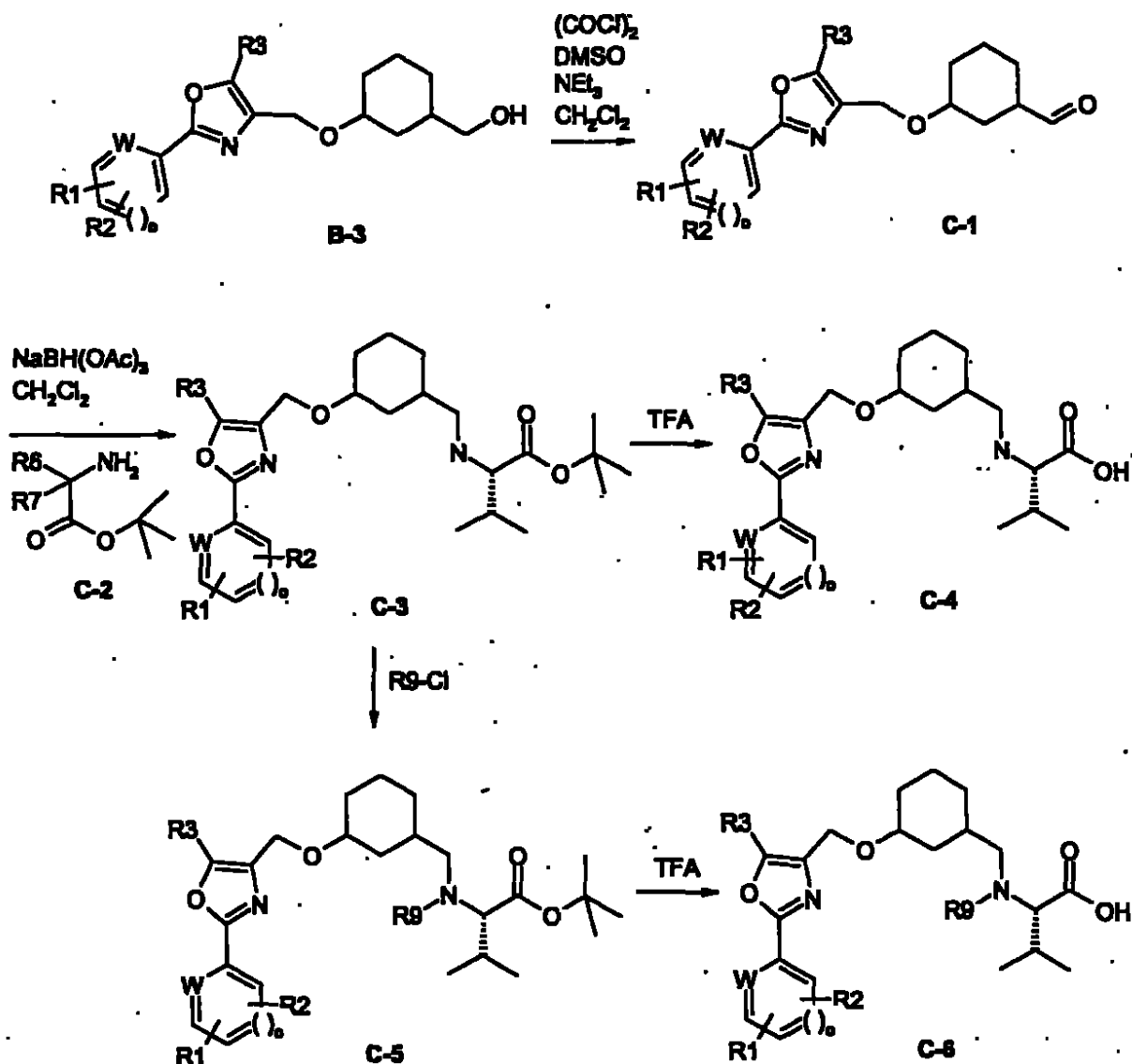
10 Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der allgemeinen Formel B-8, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

In einigen Beispielen wird die Verbindung B-7 mit drei Äquivalenten

Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der 15 allgemeinen Formel B-9, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 52 bis 71 synthetisiert werden.

Verfahren C:



Die Verbindung B-3 (s. Verfahren B) wird mit Oxalylchlorid, Triethylamin und Dimethylsulfoxid in Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd C-1 oxidiert. Dieser wird mit 5 Natriumtriacetoxymborhydrid und der Verbindung der allgemeinen Formel C-2, wobei R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung C-3 umgesetzt.

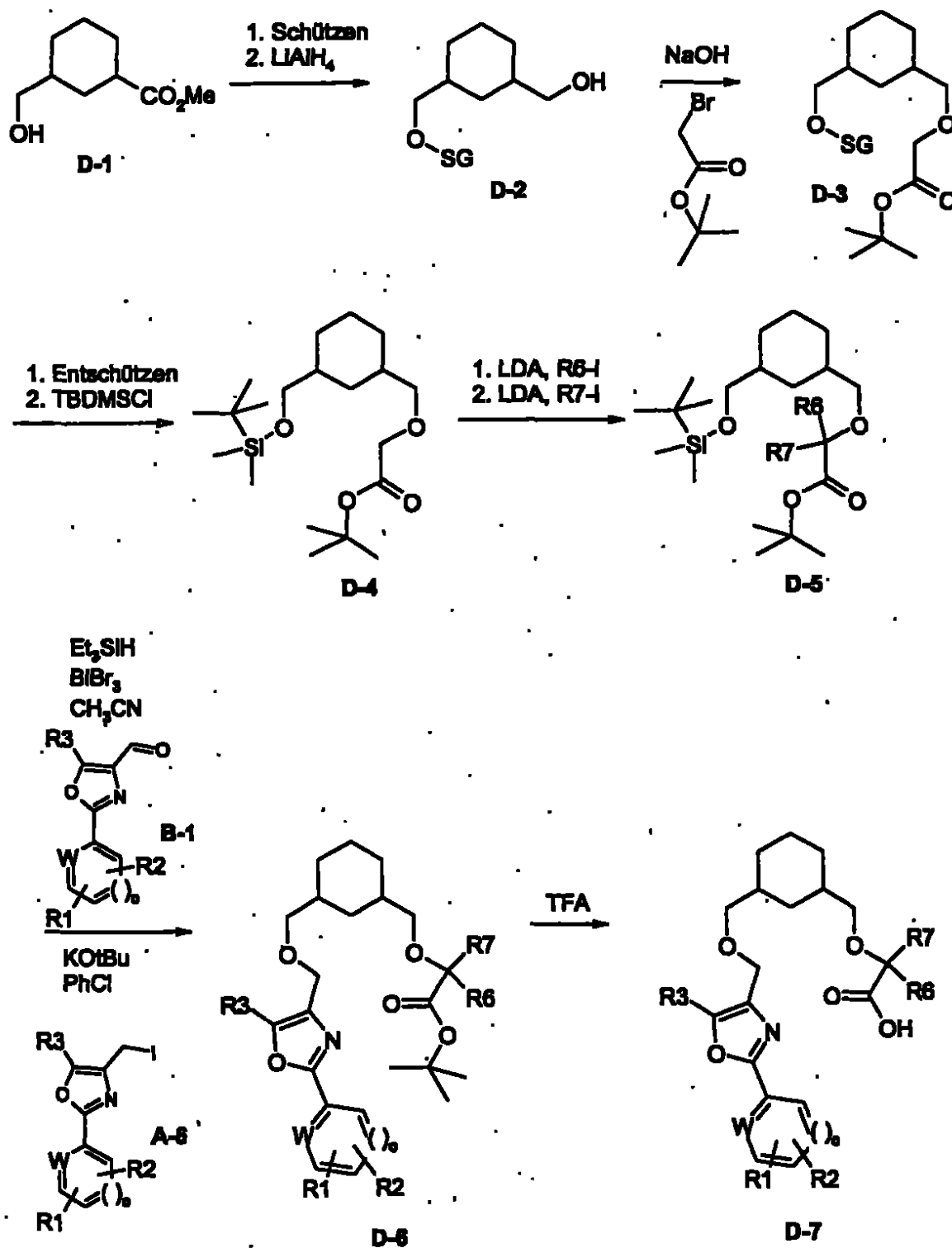
Die Verbindung C-3 wird durch mehrstündiges Röhren in Trifluoressigsäure zur Verbindung C-4 umgesetzt.

10 In einigen Beispielen wird die Verbindung C-3 mit Acylchloriden, Sulfonylchloriden oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel $\text{R}_9\text{-Cl}$, wobei R_9 die oben beschriebene Bedeutung hat, in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin zur

Verbindung C-5 umgesetzt. Die Verbindung C-5 wird durch mehrstündiges Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung C-6 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 72 bis 78 synthetisiert werden.

5 Verfahren D:



Die Verbindung D-1 wird an der Hydroxylgruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe geschützt, beispielsweise mit der Methoxymethylschutzgruppe. Anschließend wird die Carboxylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zur Verbindung D-2

5 umgesetzt. Diese wird mit Bromessigsäure-tert-butylester und

Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in einem Zweiphasensystem Toluol / 50%-ige Natronlauge zur Verbindung D-3 umgesetzt.

Die Verbindung D-3 wird entschützt (beispielsweise mit konzentrierter Salzsäure in Tetrahydrofuran im Falle der Methoxymethylschutzgruppe) und anschließend mit tert-

10 Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid zur Verbindung D-4 umgesetzt.

Die Verbindung D-4 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R6-I, wobei R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene

15 Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R7-I, wobei R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung D-5 umgesetzt.

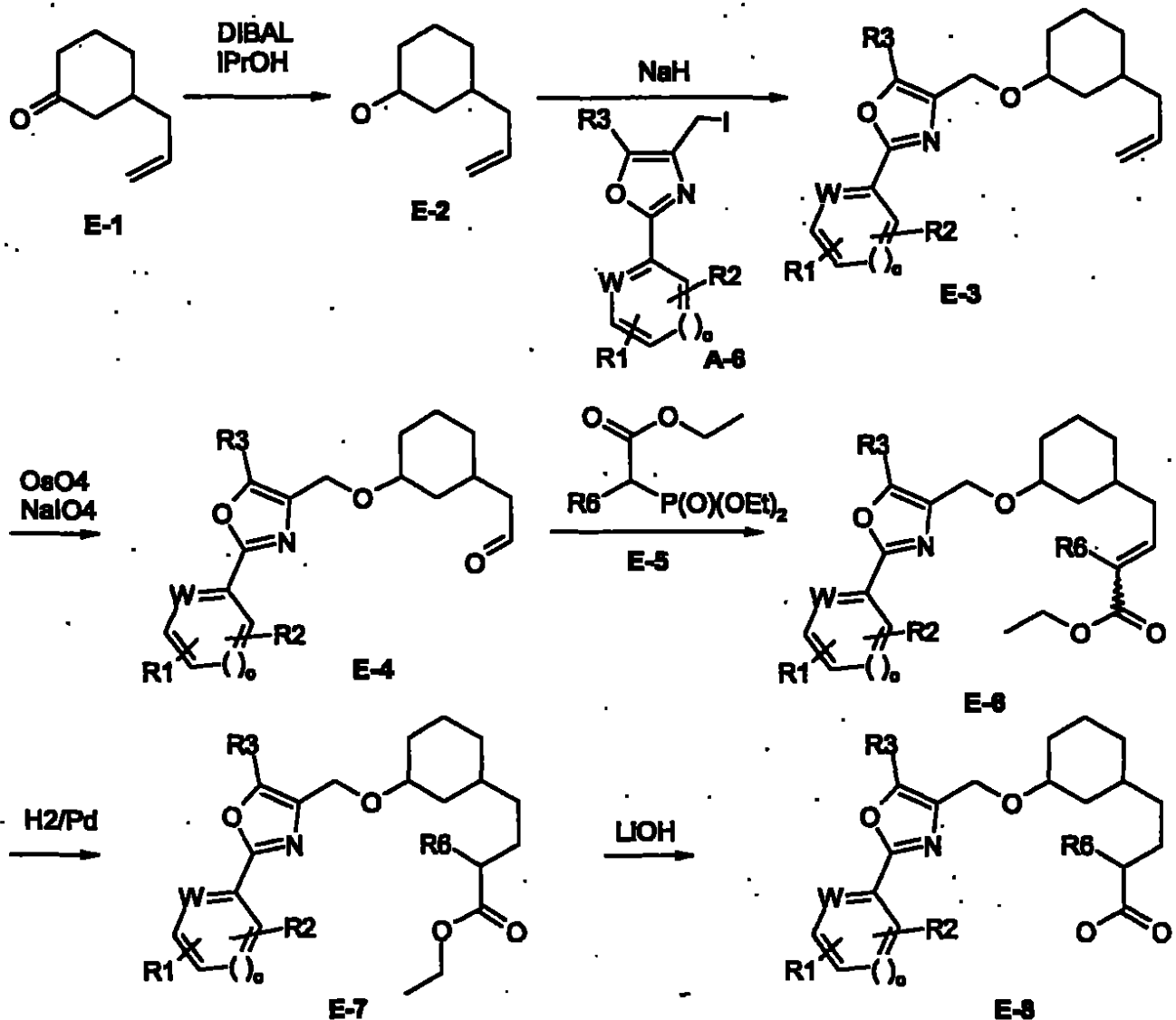
Die Verbindung D-5 wird mit Wismuttribromid, Triethylsilan und der Verbindung B-1 (siehe Verfahren B) in Acetonitril bei Raumtemperatur oder – nach Spaltung der

20 Silylschutzgruppe mit TBAF in THF – mit Kalium-tert-butylat und der Verbindung A-6 (s. Verfahren A) zur Verbindung D-6 umgesetzt.

Die Verbindung D-6 wird durch Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung D-7 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 79 und 80 synthetisiert werden.

Verfahren E:



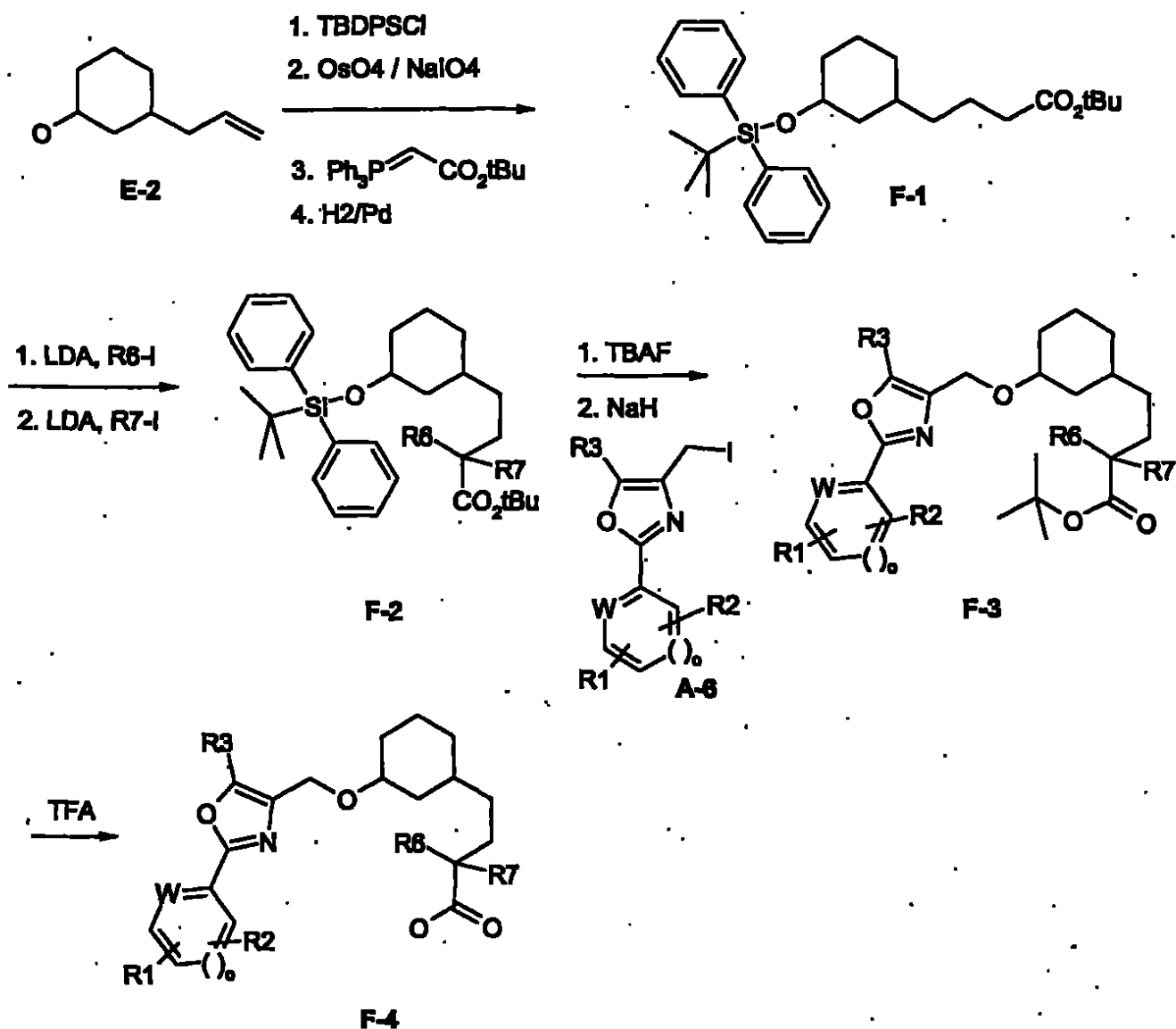
Die Verbindung E-1 wird mit Diisobutylaluminiumhydrid und Isopropanol in Diethylether zur Verbindung E-2 reduziert. Diese wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel A-6 und Natriumhydrid in Dimethylformamid zur Verbindung E-3 umgesetzt.

Die Verbindung E-3 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zum Aldehyd E-4 umgesetzt. Diese Verbindung wird in einer Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion mit einem Triethylphosphonoessigsäureester der allgemeinen Formel E-5, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung E-6 umgesetzt.

Die Verbindung E-6 wird mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung E-7 hydriert, und anschließend wird der Ester mit Lithiumhydroxid zur Säure E-8 verseift.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 81 bis 84 synthetisiert werden.

Verfahren F:



- 5 Die Verbindung E-2 wird mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol als Base in Dimethylformamid umgesetzt, aufgearbeitet und dann mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether umgesetzt. Die so erhaltene Verbindung wird mit Triphenylphosphoranylideneessigsäure-tert-butylester und nButyllithium in einer Wittig-Reaktion umgesetzt und anschließend mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur
- 10 Verbindung F-1 hydriert.

Die Verbindung F-1 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R6-I, wobei R6 die oben

beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkylodid der allgemeinen Formel R7-I, wobei R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung F-2 umgesetzt.

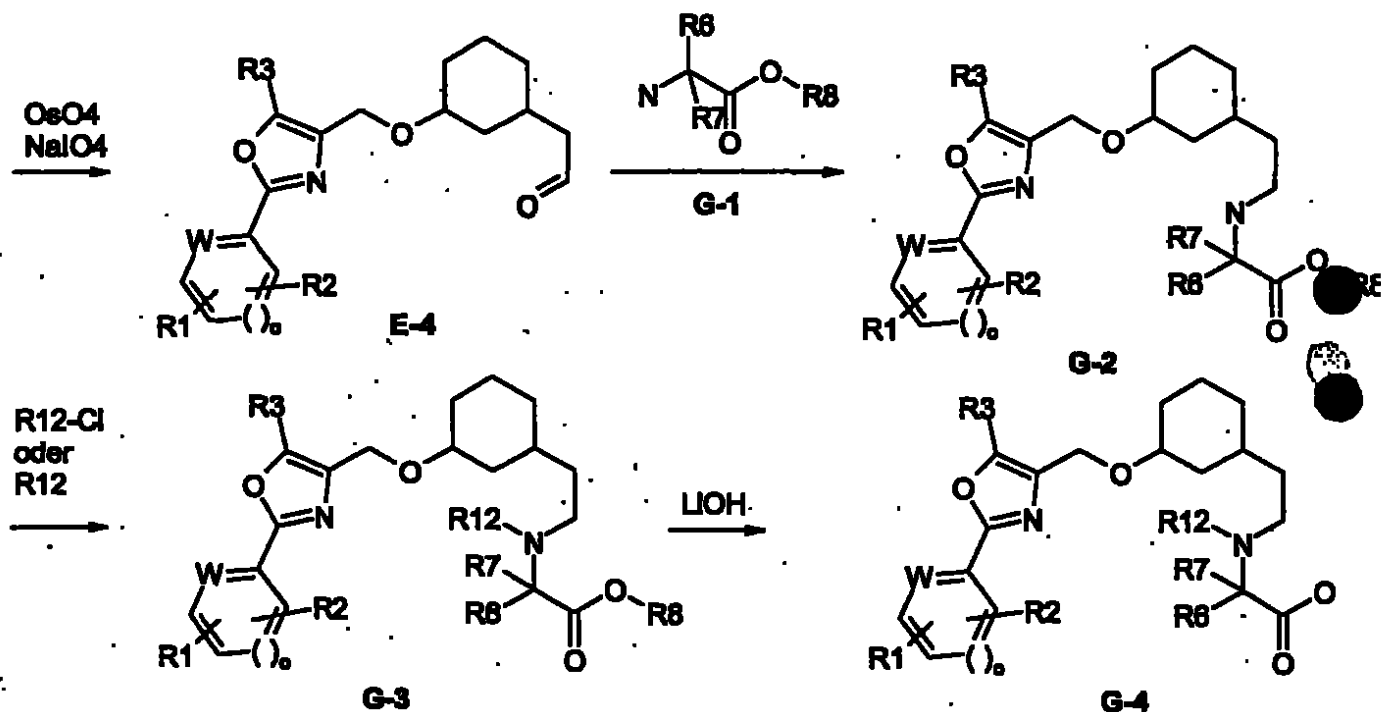
5 Die Verbindung F-2 wird zur Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Anschließend wird der so erhaltene Alkohol mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 in Dimethylformamid zur Verbindung F-3 umgesetzt.

Der tert-Butylester wird gespalten, indem die Verbindung F-3 in

10 Trifluoressigsäure mehrere Stunden gerührt wird, wobei die Verbindung F-4 erhalten wird.

Nach diesem Verfahren wurden die Beispiele 85 bis 92 synthetisiert.

Verfahren G:



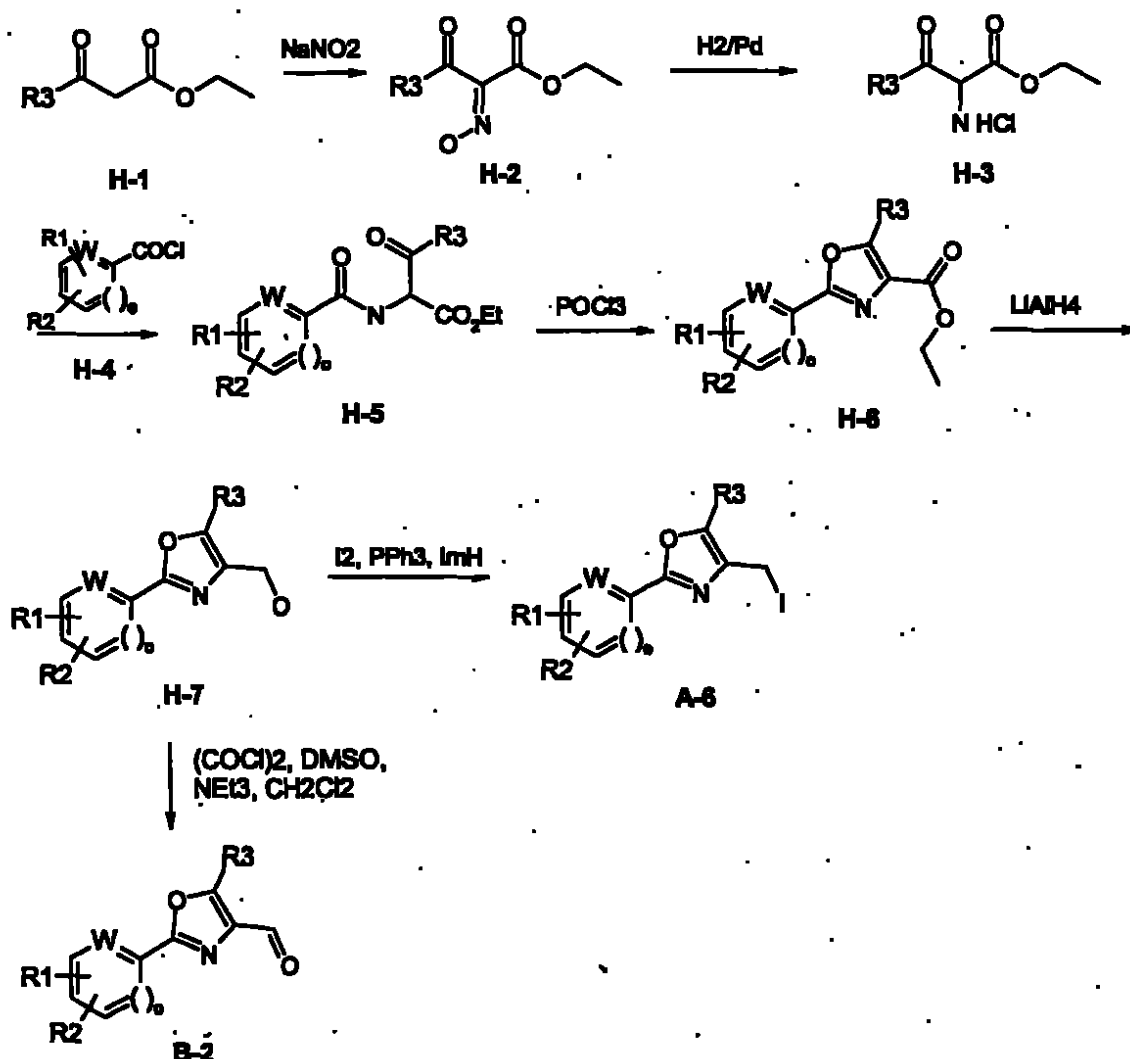
Die Verbindung E-4 wird mit einem Aminosäureester der allgemeinen Formel G-1, worin R_6 , R_7 und R_8 die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer Borhydridreagenzes (z. B. Natriumtriacetoxyborhydrid) zur Verbindung G-2 umgesetzt.

Die Verbindung G-2 wird mit einem Chlorid R12-Cl, worin R12 die oben angegebene Bedeutung hat, zur Verbindung G-3 umgesetzt (R12 kann auch Isocyanat oder Isothiocyanat sein). Anschließend wird die Verbindung G-3 mit LiOH zur Verbindung G-4 verseift.

5

Verfahren H:

Dieses Verfahren dient zur Synthese der Bausteine A-6 und B-2, worin R1, R2, W und R3 die oben genannten Bedeutungen haben.



- 10 Der Ester H-1, worin R3 die oben genannte Bedeutung hat, wird mit Natriumnitrit und Salzsäure zum Oxim H-2 umgesetzt, welches durch Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zum Amin H-3 reduziert wird.

Die Verbindung H-3 wird mit Säurechloriden der allgemeinen Formel H-4, worin R₁, W und R₂ die oben genannten Bedeutungen haben, und Base (beispielsweise Triethylamin) zur Verbindung H-5 umgesetzt.

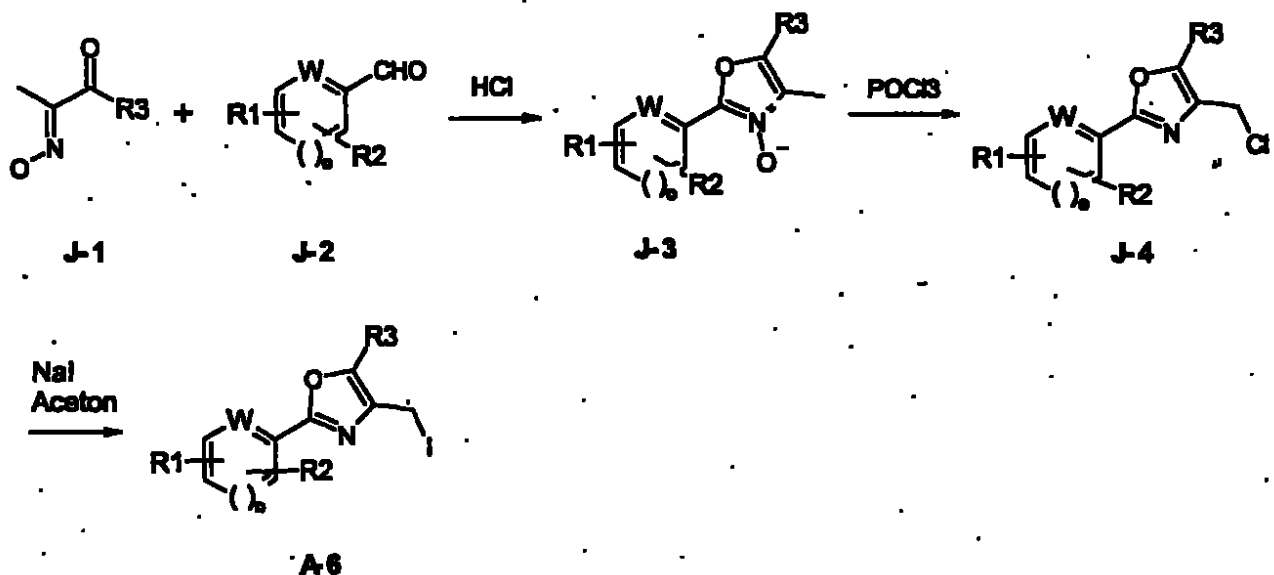
Die Verbindung H-5 wird durch Erhitzen in Phosphorylchlorid zur Verbindung H-6 5 umgesetzt.

Der Ester H-6 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zum Alkohol H-7 reduziert. Dieser wird mit Iod, Imidazol (ImH) und Triphenylphosphin in das Iodid A-6 überführt.

Alternativ wird die Verbindung H-7 mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin 10 in Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd B-1 oxidiert.

Verfahren J:

Dieses Verfahren dient zur Synthese des Bausteins A-6, worin R₁, R₂, W und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben.



Die Verbindung J-1 wird mit dem Aldehyd J-2, worin R₁, R₂, W und R₃ die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Ethanol mit Chlorwasserstoff zur Verbindung J-3 umgesetzt.

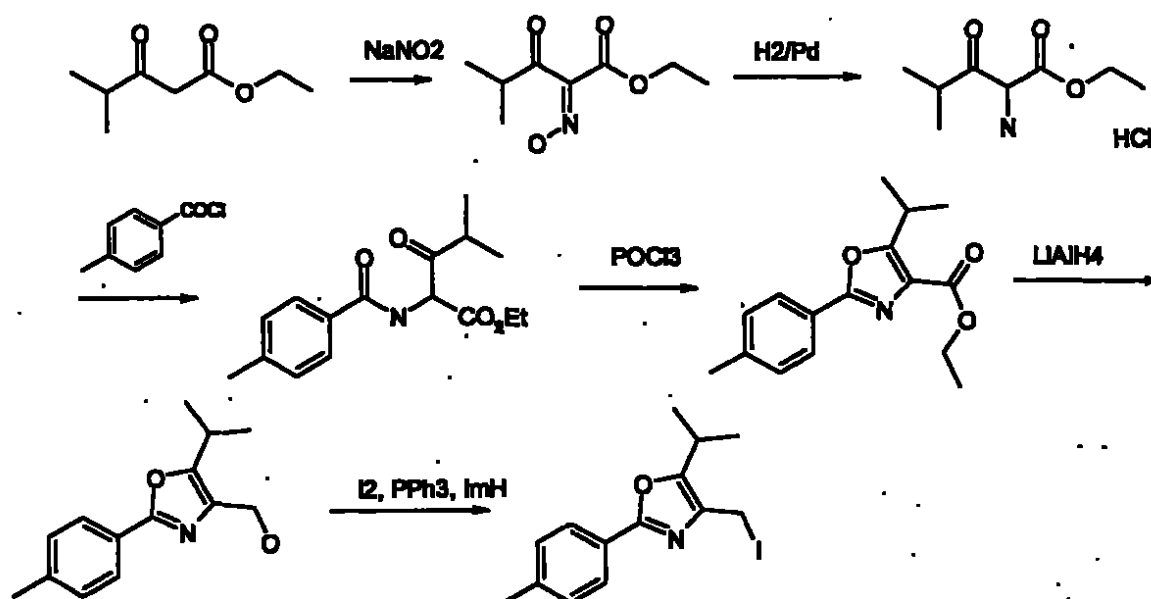
Die Verbindung J-3 wird in Phosphorylchlorid zum Sieden erhitzt, wobei die 20 Verbindung J-4 erhalten wird. Diese wird mit Natriumiodid in Aceton zum Sieden erhitzt. Dabei erhält man die Verbindung A-6.

Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

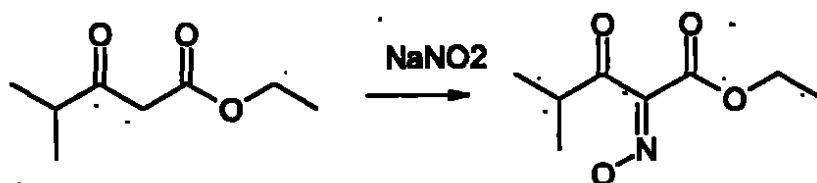
Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
iBu	Isobutyl
tBu	tert-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
Bz	Benzoyl
Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
MsCl	Methansulfonylchlorid

NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium auf Kohle
IPr	Isopropyl
nPr	n-Propyl
Rf	Retentionszeit (bei DC)
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPSCI	tert-Butyldiphenylsilylchlorid
TBDMSCI	tert-Butyldimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
Tr	Trityl

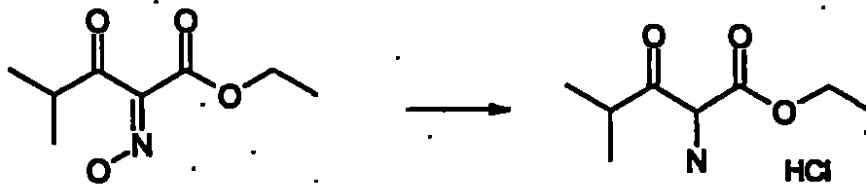
Andere Verbindungen können entsprechend den oben genannten Verfahren hergestellt werden.

Bausteinsynthese nach Verfahren H:

5

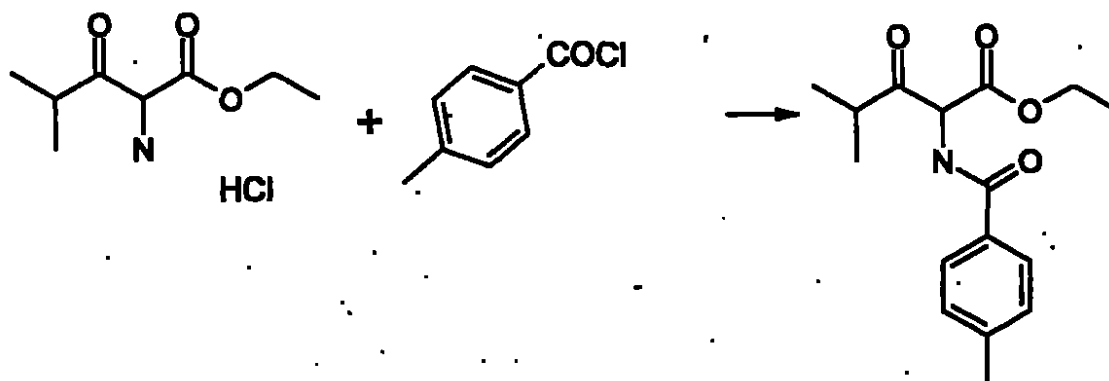
2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester

42.4 g 4-Methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden in 100 ml Eisessig gelöst und bei 10 5°C mit 21 g Natriumnitrit, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man lässt innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen, fügt sodann 100 ml Wasser hinzu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nach. Man extrahiert dreimal mit je 150 ml Methyl-tert-butylether, die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von festem NaHCO_3 neutralisiert. Die organische Phase 15 wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäure-ethylester als Öl. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (187.20), $\text{MS}(\text{ESI}) = 188$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid

In 200 ml Ethanol werden 10 g HCl eingeleitet. 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden darin gelöst und mit 5 g Pd(10% auf Kohle) versetzt und 8 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 45 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester hydrochlorid als weißen Feststoff. $C_8H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (209.5), MS(ESI) = 188 ($M+H^+$).

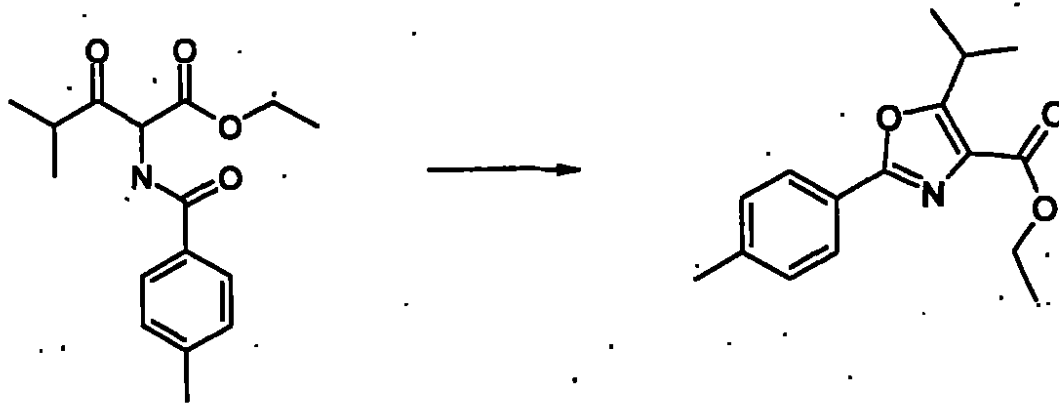
10

4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester

10 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid und 7.4 g 4-Methyl-benzoylchlorid werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C langsam und tropfenweise mit 13.3 ml Triethylamin versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur nach, dann wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 13 g 4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester als Öl.

20 $C_{16}H_{21}NO_4$ (291.35), MS(ESI) = 292 ($M+H^+$).

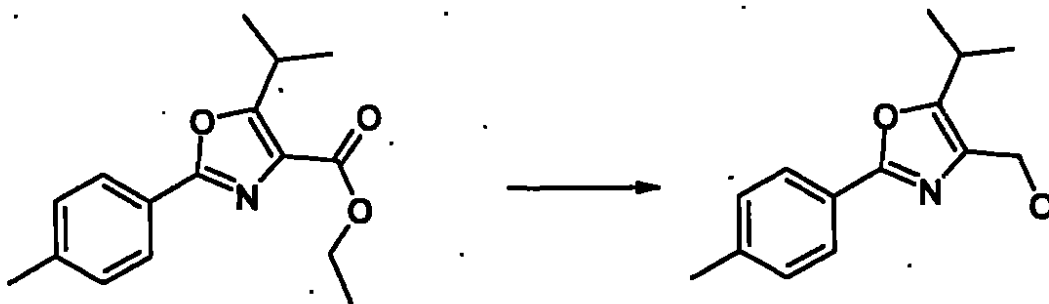
5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester



13 g 4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester werden in 80 ml Phosphoroxychlorid 2h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in 200 ml Dichlormethan gelöst, dreimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester als bräunlichen Feststoff. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273.33), $\text{MS}(\text{ESI}) = 292 (\text{M}+\text{H}^+)$, $\text{Rf}(\text{n-Heptan:Ethylacetat}) = 2:1) = 0.43$.

10

(5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol

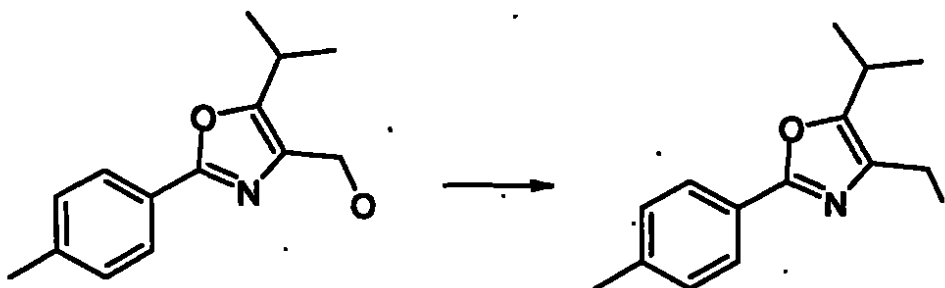


11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 40 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml 1N HCl versetzt und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel $\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 6:1 \Rightarrow 1:1$ gereinigt. Man erhält 4.3 g (5-

Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol als hellgelben Feststoff. $C_{14}H_{17}NO_2$ (231.30), MS(ESI) = 232 ($M+H^+$), $R_f(n\text{-Heptan:Ethylacetat}) = 1:1 = 0.17$.

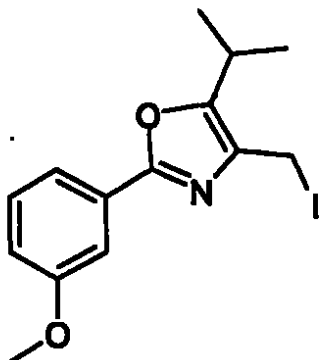
4-Iodmethyl-5-Isopropyl-2-p-tolyloxazol

5



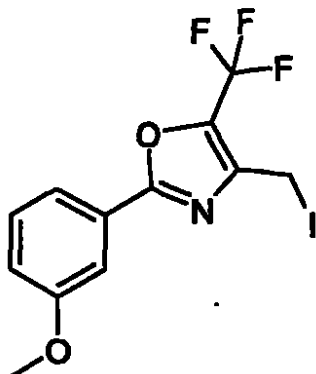
500 mg (5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol werden zusammen mit 690 mg Triphenylphosphin und 600 mg Imidazol in 20 ml Toluol gelöst. Man gibt 715 mg Iod hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 10 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 500 mg Iod nachgegeben. Nach 10 Minuten wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit gesättigter $Na_2S_2O_3$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 400 mg 4-Iodmethyl-5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol als weißen Feststoff. $C_{14}H_{16}INO$ (341.19), MS(ESI): 342 ($M+H^+$), $R_f(n\text{-Heptan:Ethylacetat}) = 1:1 = 0.75$.

Analog zur Bausteinsynthese nach Verfahren K wurde aus 2-Amino-4-methyl-3-oxopentansäureethylester hydrochlorid und 3-Methoxy-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-Isopropyl-oxazol erhalten.



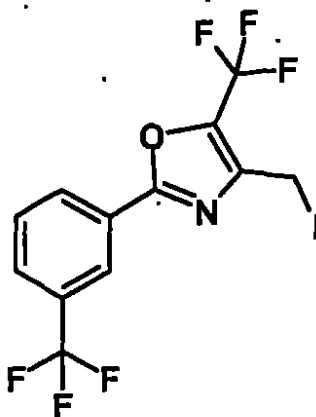
C₁₄H₁₆INO₂ (357.19), MS(ESI): 358 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.60.

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Methoxy-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



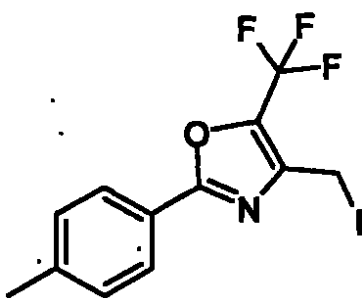
C₁₂H₉F₃INO₂ (383.11), MS(ESI): 384 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Trifluormethylbenzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



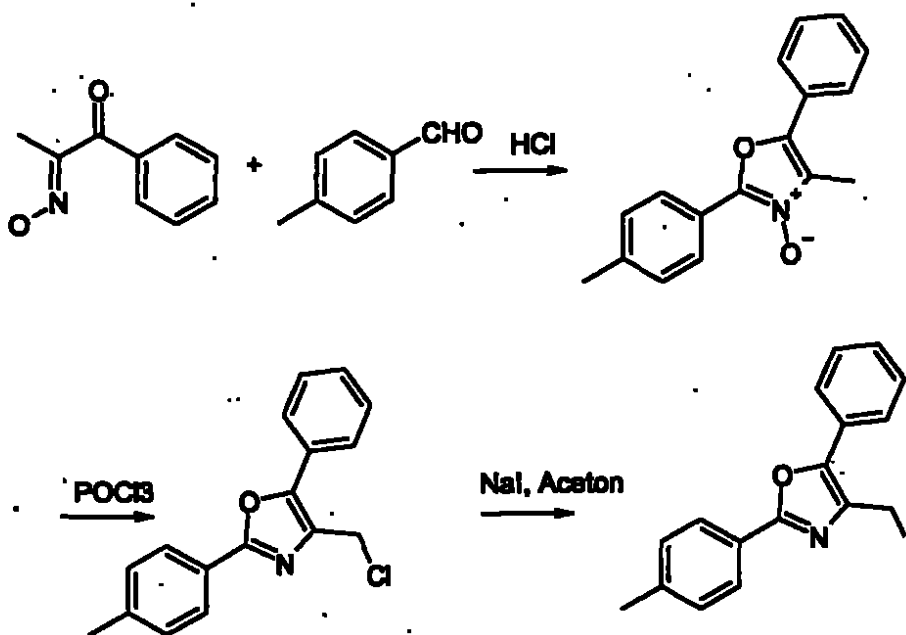
C₁₂H₆F₆INO (421.08), MS(ESI): 422 (M+H⁺).

15 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 4,4,4-Trifluoro-3-oxo-buttersäureethylester und 4-Methyl-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-5-trifluormethyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.

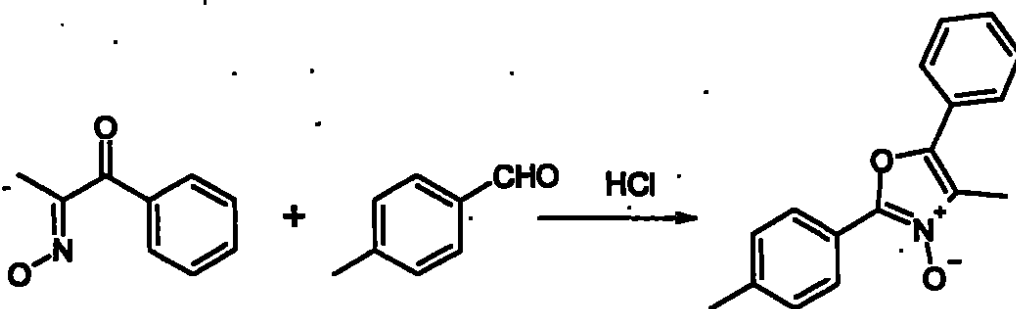


$C_{12}H_9F_3INO$ (367.11), MS(ESI): 368 ($M+H^+$).

5 Bausteinsynthese nach Verfahren J:



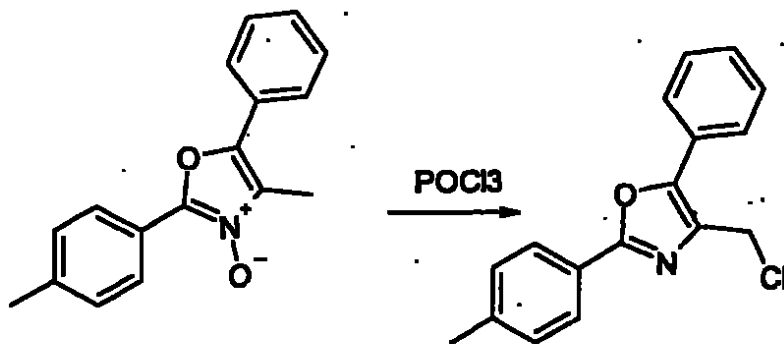
4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid



10 12.5 g 1-Phenyl-1,2-propandion-2-oxim und 10ml p-Toluolaldehyd werden in 50 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten unter Eiskühlung HCl Gas durchgeleitet. Durch

Zugabe von Methyl-tert-butylether wird das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und der Niederschlag mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Man suspendiert den Niederschlag in Wasser und stellt mit Ammoniak einen basischen pH-Wert ein. Es wird dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid als weißen Feststoff. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (265.31), $\text{MS}(\text{ESI}) = 266 (\text{M}+\text{H}^+)$.

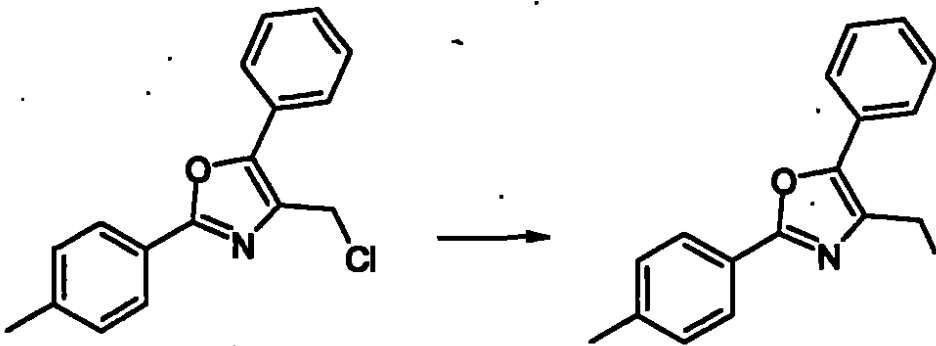
4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



10

6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid werden in 50 ml Chloroform gelöst, mit 2.4 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit Ammoniak ein schwach alkalischer pH-Wert eingestellt und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 5.4 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als gelben Feststoff. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ (283.76), $\text{MS}(\text{ESI}) = 284 (\text{M}+\text{H}^+)$, $\text{Rf}(\text{n-Heptan:Ethylacetat}) = 7:1) = 0.41$.

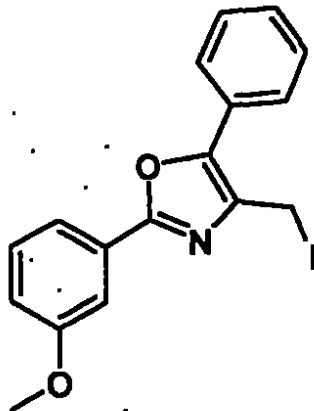
20 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



1.8 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol werden zusammen mit 3 g Natriumiodid in 150 ml Aceton 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs wird 300 ml Methyl-tert-butylether zugefügt, das Gemisch dreimal mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.7 g 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als hellgelben Feststoff. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}$ (375.21), MS(ESI): 376 ($\text{M}+\text{H}^+$).

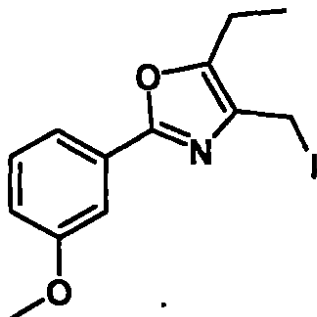
10

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Phenyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol erhalten.



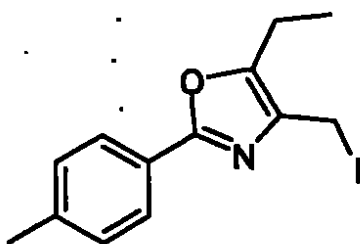
15 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_2$ (391.21), MS(ESI): 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol erhalten.



5 C₁₃H₁₄INO₂ (343.17), MS(ESI): 344 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propandion-2-oxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.

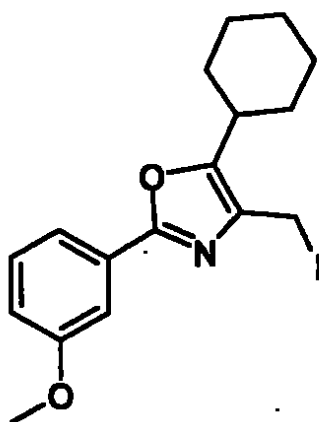


10

C₁₃H₁₄INO (327.17), MS(ESI): 328 (M+H⁺).

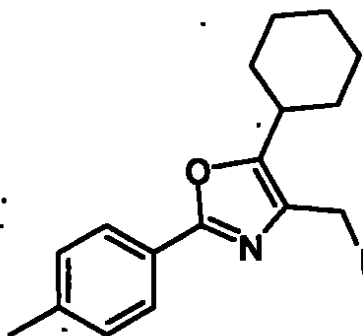
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol erhalten.

15



C₁₇H₂₀INO₂ (397.26), MS(ESI): 398 (M+H⁺).

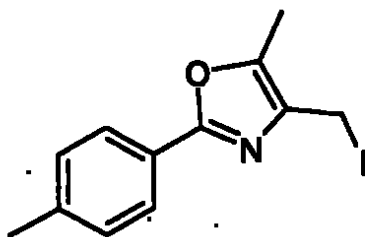
5 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propandion-2-oxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



C₁₇H₂₀INO (381.26), MS(ESI): 382 (M+H⁺).

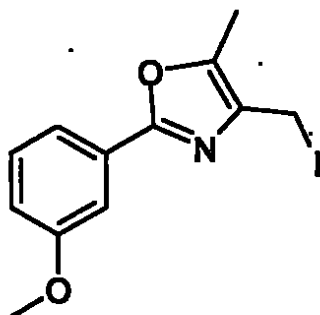
10

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



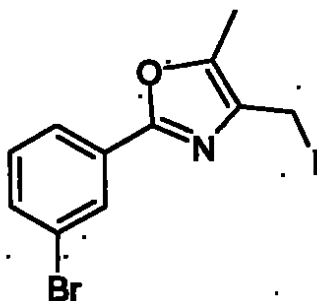
15 C₁₂H₁₂INO (313.14), MS(ESI): 314 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



C₁₂H₁₂INO₂ (329.14), MS(ESI): 330 (M+H⁺).

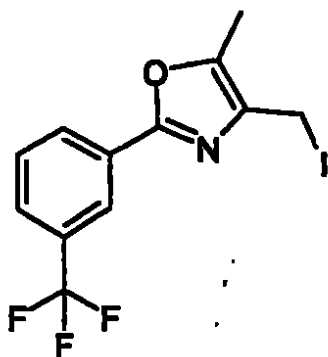
10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Bromo-benzaldehyd 2-(3-Bromo-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



C₁₁H₉BrNO (377.01/379.01), MS(ESI): 378/380 (M+H⁺).

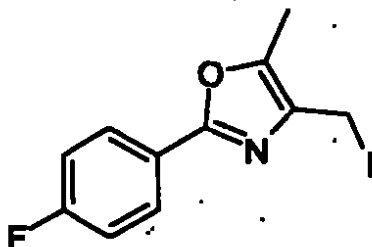
15

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



C₁₂H₉F₃INO (367.11), MS(ESI): 368 (M+H⁺).

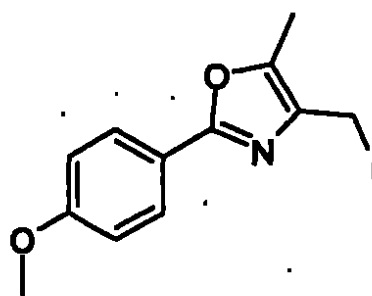
5 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Fluorbenzaldehyd 2-(4-Fluor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



C₁₁H₉FINO (317.10), MS(ESI):318 (M+H⁺).

10

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Methoxybenzaldehyd 4-Iodmethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.

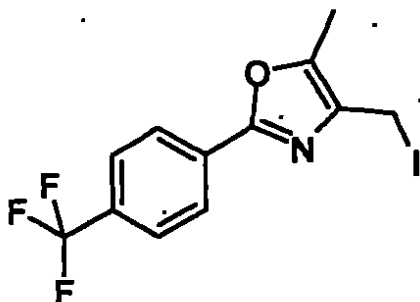


15

C₁₂H₁₂INO₂ (329.14), MS(ESI):330 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Trifluormethylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-oxazol erhalten.

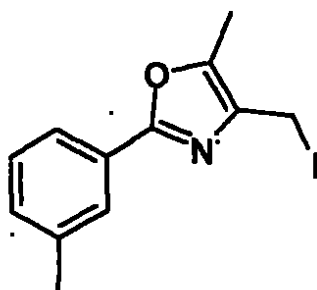
5



C₁₂H₉F₃INO (367.11), MS(ESI):368 (M+H⁺).

10

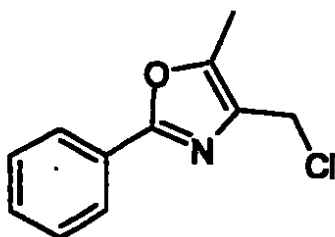
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und m-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol erhalten.



C₁₂H₁₂INO (313.14), MS(ESI):314 (M+H⁺).

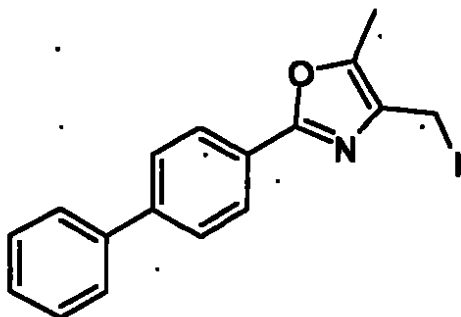
15

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und Benzaldehyd 4-Chlormethyl-5-methyl-2-phenyl-oxazol erhalten.



$C_{11}H_{10}ClNO$ (299.15), MS(ESI): 300 ($M+H^+$).

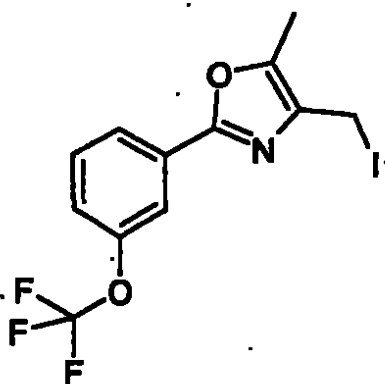
5 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und p-Phenylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-biphenyl-oxazol erhalten.



$C_{18}H_{13}INO$ (375,21), MS(ESI):376 ($M+H^+$).

10

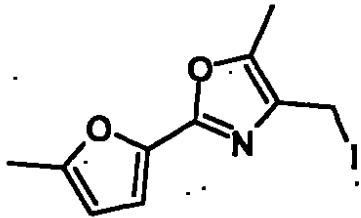
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethoxybenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethoxy-phenyl)-oxazol erhalten.



15

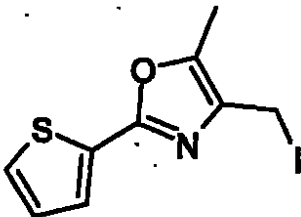
$C_{12}H_9F_3INO_2$ (383.11), MS(ESI):384 ($M+H^+$).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 5-Diacetylmonoxim und 5-Methylfuran-2-carbaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(5-methylfuran-2-yl)-oxazol erhalten.



C₁₀H₁₀INO₂ (303.11), MS(ESI):304 (M+H⁺).

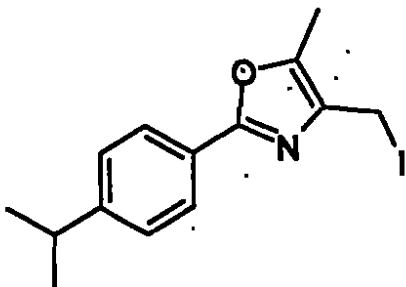
10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und Thiophen-2-carbaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol erhalten.



C₉H₈INOS (305.14), MS(ESI):306 (M+H⁺).

15

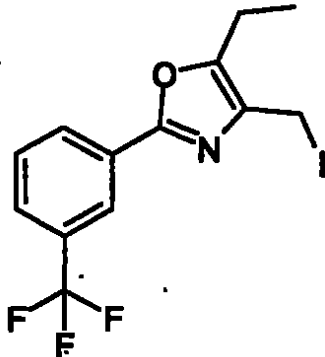
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Isopropylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



20

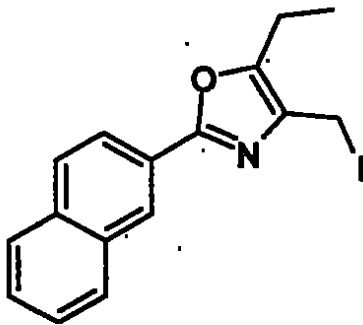
C₁₄H₁₆INO (341.19), MS(ESI):342 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Pentan-2,3-dion 2-oxim und 3-Trifluormethyl-benzaldehyd 5-Ethyl-4-Iodomethyl-2-(3,5-trifluormethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



C₁₃H₁₁F₃INO (381.14), MS(ESI):382 (M+H⁺).

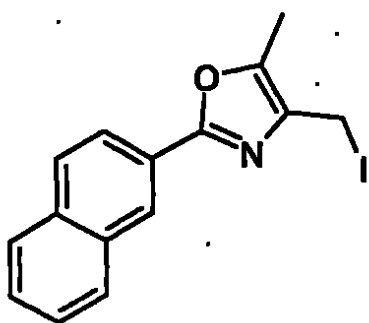
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Pentan-2,3-dion 2-oxim und Naphthalen-2-carbaldehyd 5-Ethyl-4-Iodomethyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol erhalten.



C₁₆H₁₄INO (363.20), MS(ESI):364 (M+H⁺).

15

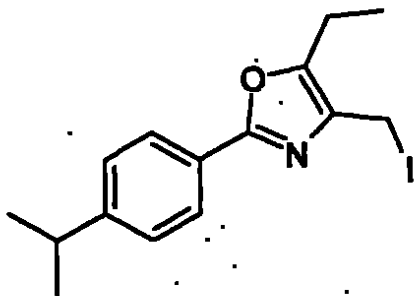
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Butan-2,3-dion 2-oxim und Naphthalin-2-carbaldehyd 5-Methyl-4-Iodomethyl-2-naphthalen-2-yl-oxazol erhalten.



C₁₅H₁₂INO (349.20), MS(ESI):350 (M+H⁺).

(3) 5

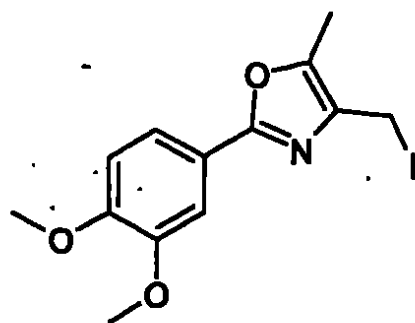
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Pentan-2,3-dion 2-oxim und 4-Isopropylbenzaldehyd 5-Ethyl-4-iodomethyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-oxazol erhalten.



10 C₁₅H₁₈INO (355.22), MS(ESI):356 (M+H⁺).

(4)

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-oxazol erhalten.



15

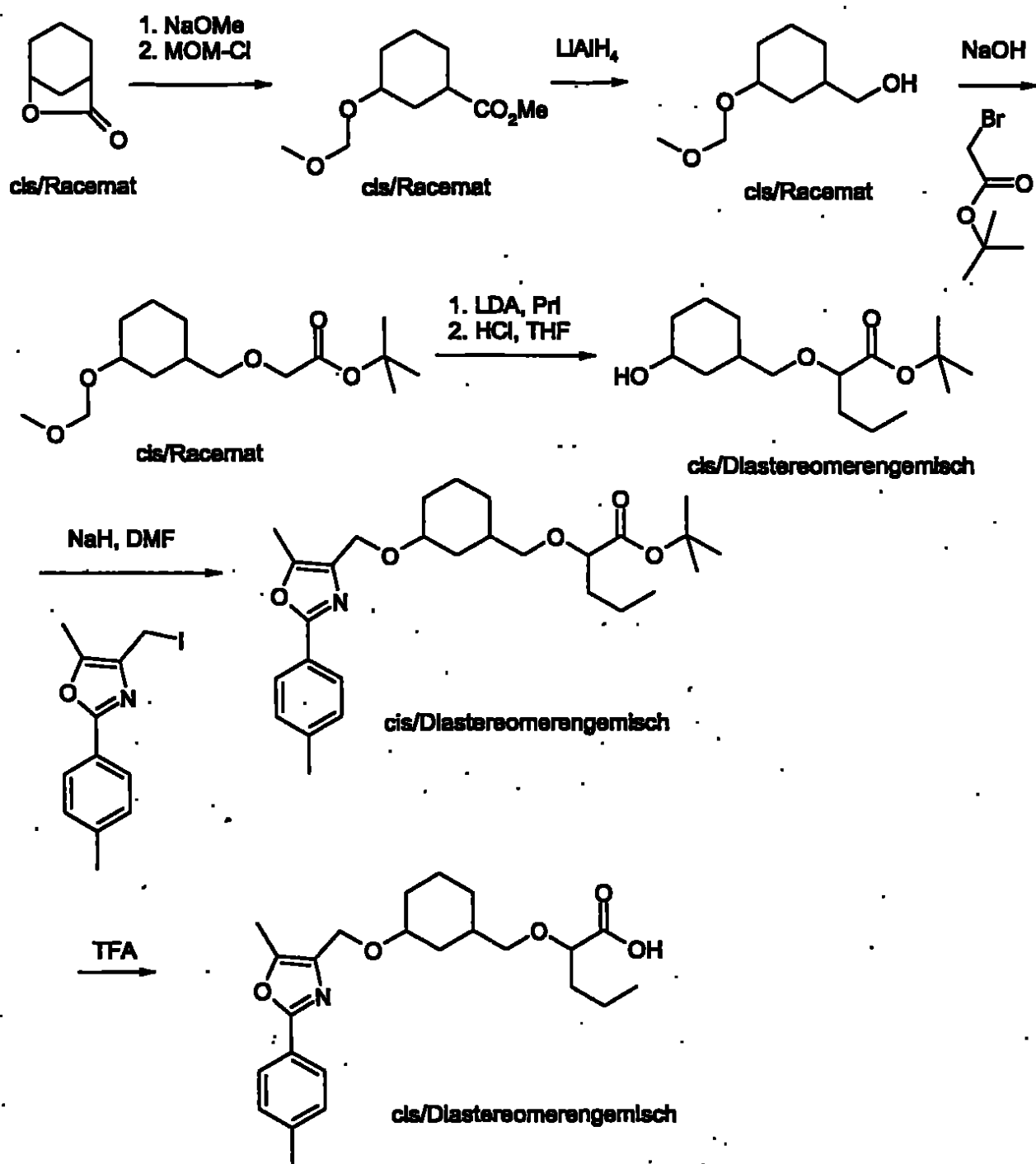
C₁₃H₁₄INO₃ (359.17), MS(ESI): 360 (M+H⁺).

Alle im folgenden beschriebenen Substanzen sind am Cyclohex-1,3-ylen cis-konfiguriert.

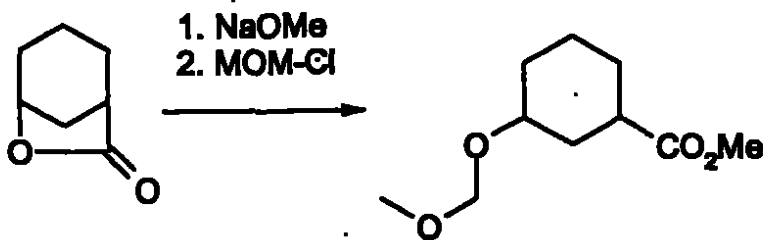
5

Beispiel 1:

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure:



cis-3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:

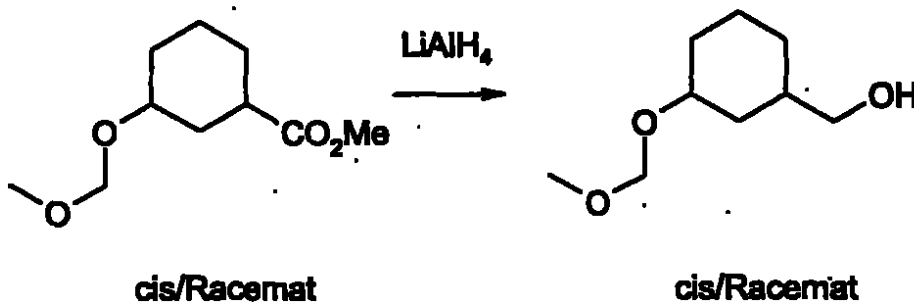


cis/Racemat

cis/Racemat

15 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 13 g Natriummethanolat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 13,7 ml Eisessig zugegeben, und das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man erhält 18,8 g des Methylesters als farbloses Öl. Dieser wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit 19,2 g Methoxymethylchlorid und 23,2 g Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 250 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 200 ml Wasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 22,2 g cis-3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202), MS(ESI): 203 (MH^+).

20 cis-(3-Methoxymethoxycyclohexyl)-methanol:

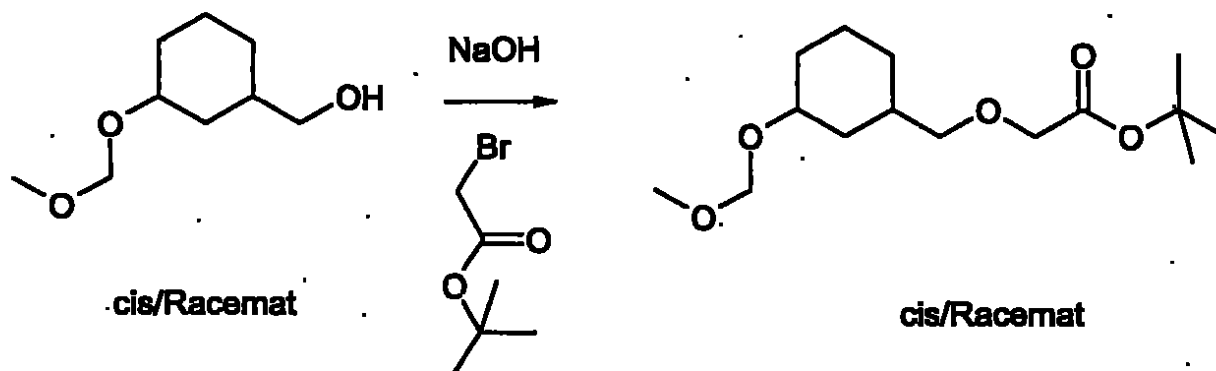


cis/Racemat

cis/Racemat

9,0 g cis-3-Methoxymethoxy-cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 280 ml Diethylether gelöst und mit 2,2 g LiAlH₄ versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h werden bei 0°C 10 ml Ethylacetat und anschließend 15 ml 10N NaOH zutropft. Die Suspension wird 1 h gerührt und mit MgSO₄ versetzt, über Celite 5 filtriert, und das Filtrat eingengt, wobei 7,0 g (cis-3-Methoxymethoxy-cyclohexyl)-methanol als farbloses Öl erhalten werden. C₉H₁₈O₃ (174), MS(ESI): 175 (MH⁺).

(cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester:

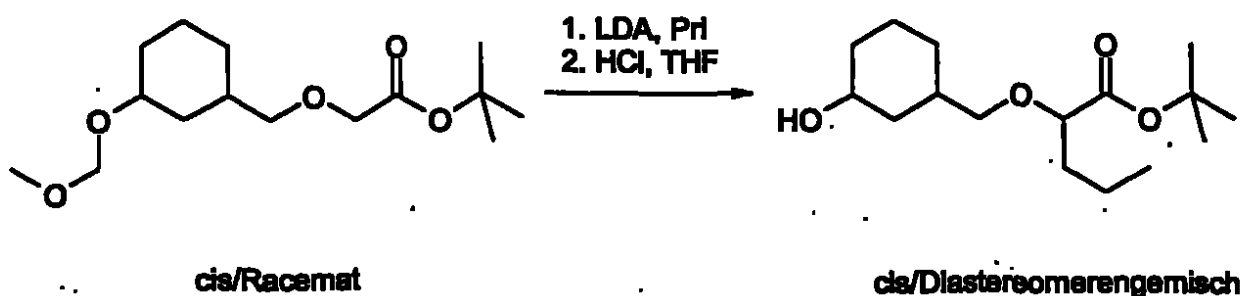


10

1,0 g (cis-3-Methoxymethoxy-cyclohexyl)-methanol und 3,3 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 30 ml Toluol gelöst und mit 0,50 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 10 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird auf 15 Raumtemperatur kommen lassen und nach 3 h wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 → 2/1) werden 1,10 g (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten. C₁₅H₂₈O₅ (288), LCMS(ESI): 306 (M⁺+H₂O).

20

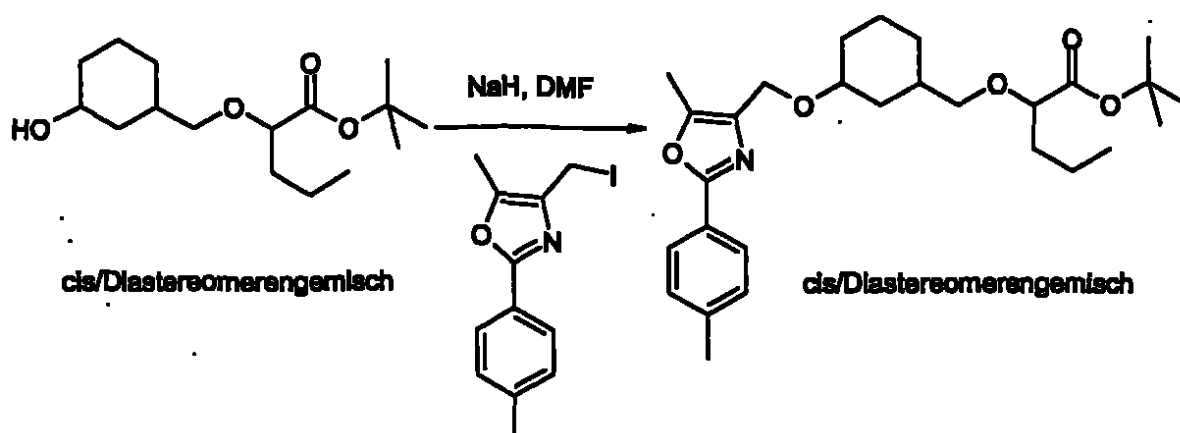
2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester:



200 mg (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 0,7 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 600 mg Propyliodid in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird weitere 2,5 h bei 0°C gerührt. 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung werden zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 240 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml konz. HCl versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Dabei werden 130 mg 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten. NMR(CDCl_3) Diastereomerengemisch: 3.55-3.67 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 1.91-2.13 (m, 2H), 1.11-1.82 (m, 14H), 1.48 (s, 9H).

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylester:

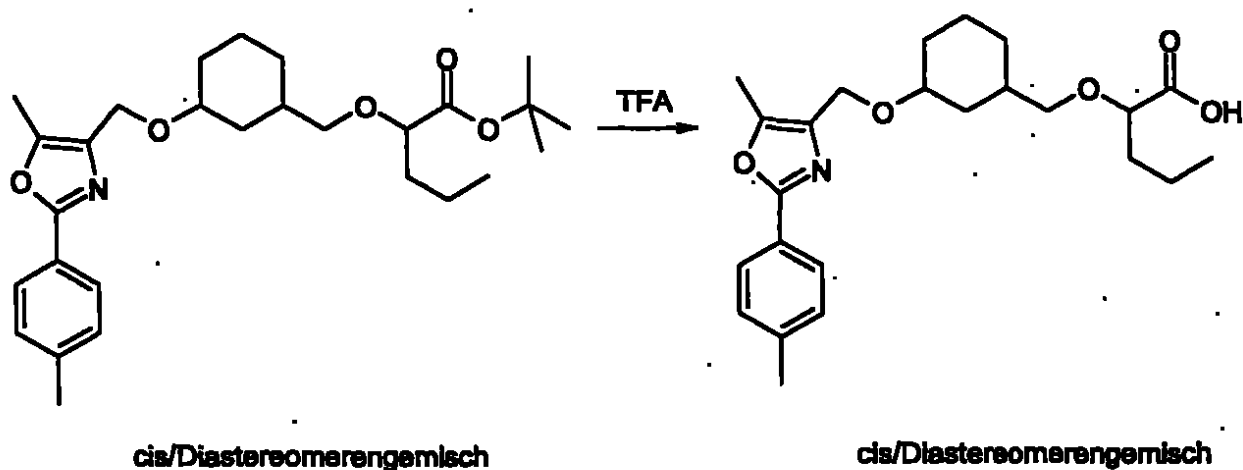
77



130 mg 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Rühren werden bei 0°C 350 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid in 1 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether, 5 ml Wasser und 10 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 99/1 -> 10/1). 20 mg des rohen 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₈H₄₁NO₅ (471), LCMS (ESI): 472 (MH⁺).

15

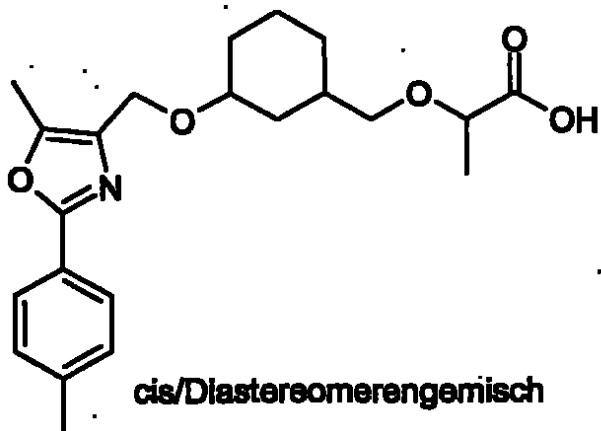
2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure:



20 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylesters werden in 1 ml Trifluoressigsäure über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und per HPLC gereinigt, wobei 15 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure 7 erhalten werden. $C_{24}H_{33}NO_5$ (415), MS(ES+) 416 (MH^+).

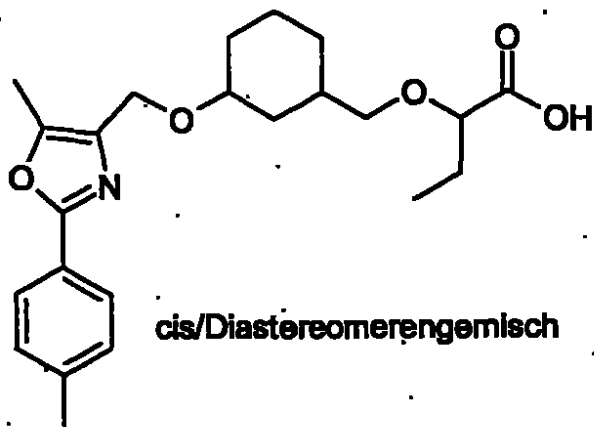
Beispiel 2

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. $C_{22}H_{29}NO_5$ (387), LCMS(ES+) 388 (MH^+).

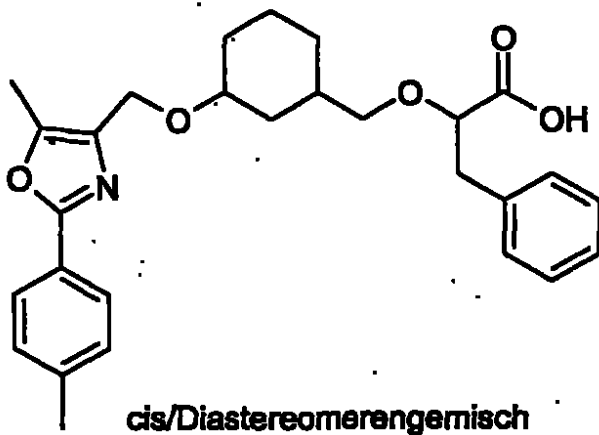


15 Beispiel 3

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Ethyljodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-buttersäure. $C_{23}H_{31}NO_5$ (401), LCMS(ES+) 402 (MH^+).

**Beispiel 4**

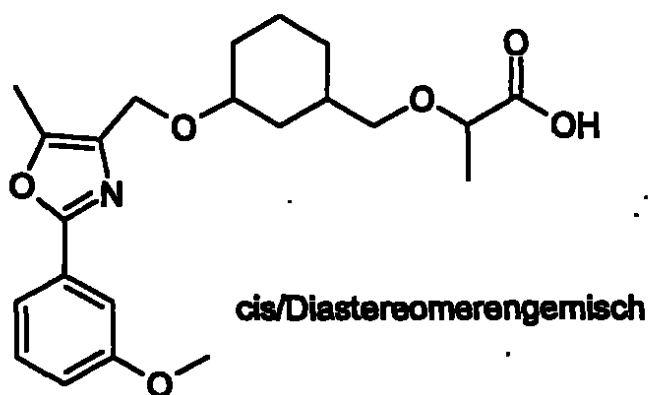
Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-
 5 essigsäure-tert-butylester, Benzylbromid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid
 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-3-
 phenylpropionäure. C₂₈H₃₃NO₅ (463), LCMS(ES⁺) 464 (MH⁺).



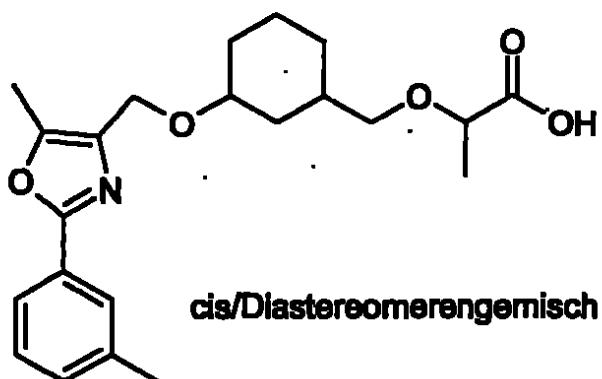
10

Beispiel 5

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-
 essigsäure-tert-butylester, Methyliodid und 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-
 ylmethyliodid 2-[cis-3-(5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-
 15 cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C₂₂H₂₉NO₆ (403), LCMS(ES⁺) 404 (MH⁺).

**Beispiel 6**

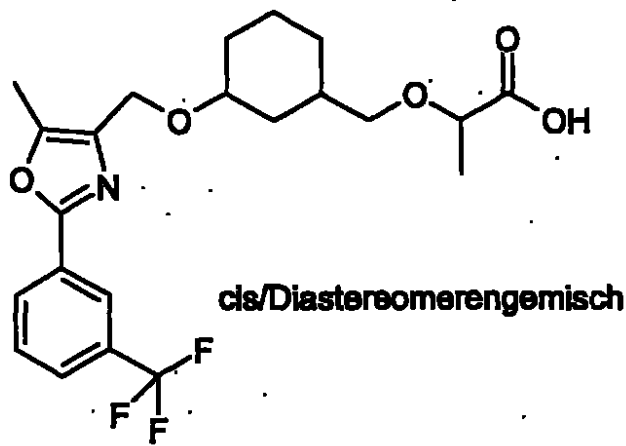
Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-
 5 essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid
 2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure.
 C₂₃H₃₁NO₅ (401), LCMS(ES⁺) 402 (MH⁺).



10

Beispiel 7

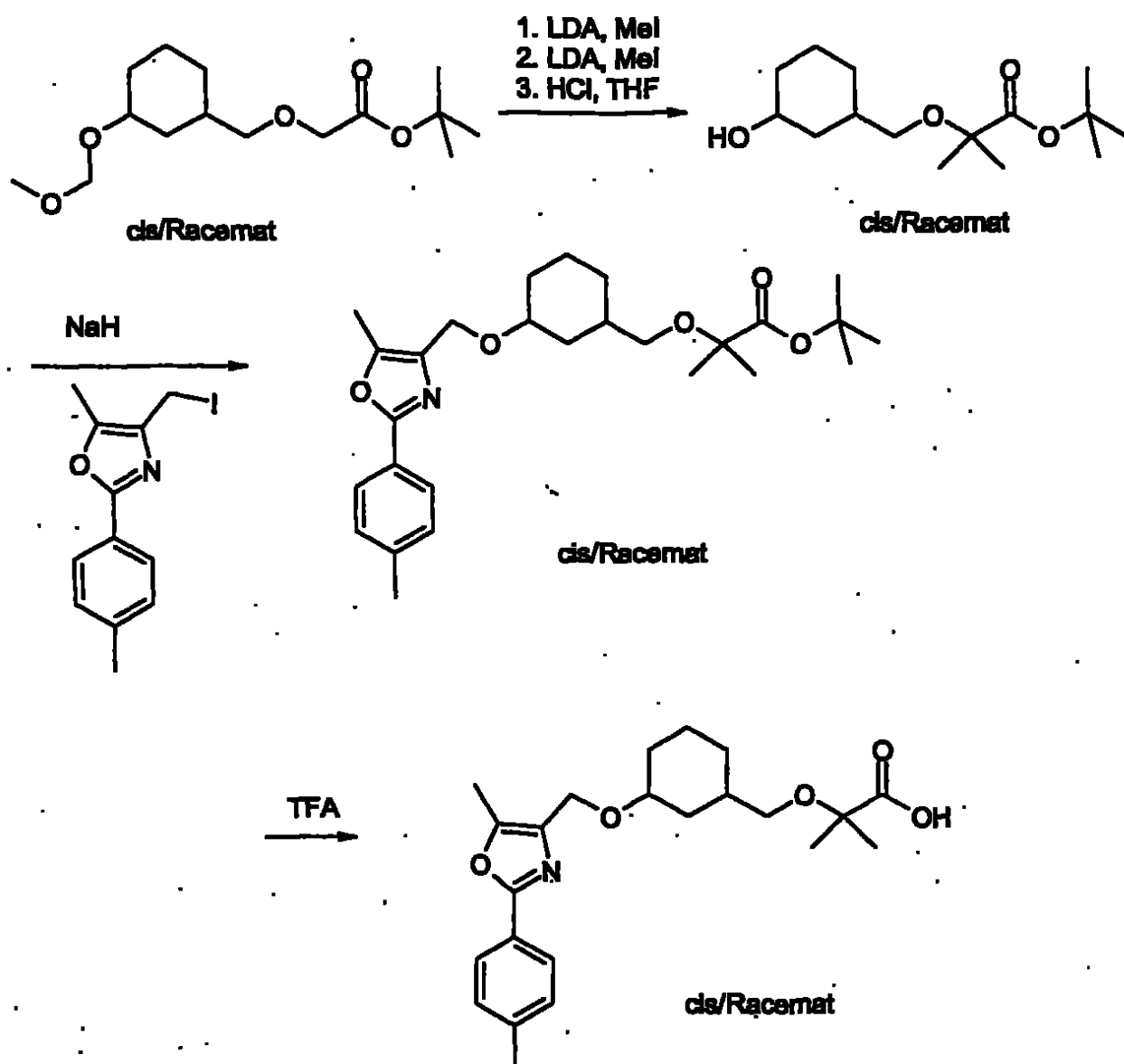
Analog zu Beispiel 1 erhält man aus (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-
 essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-
 15 4-ylmethyljodid 2-[cis-3-(5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-
 cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C₂₂H₂₆F₃NO₅ (441), LCMS(ES⁺) 442 (MH⁺).



cis/Diastereomerengemisch

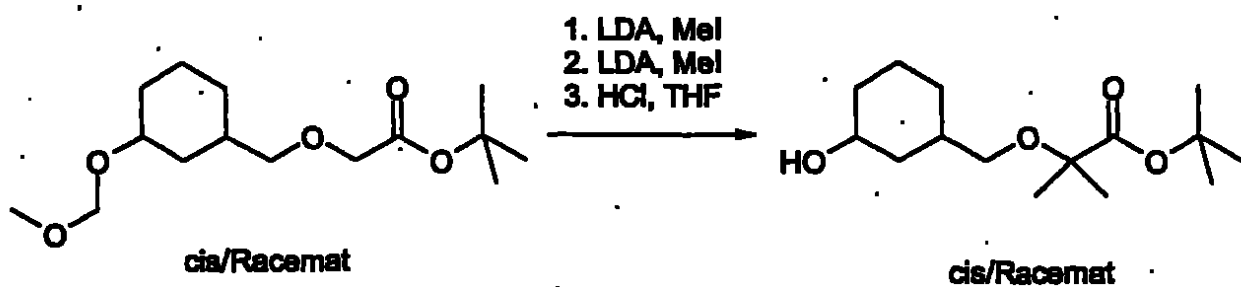
Beispiel 8

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-
5 methylpropionsäure:



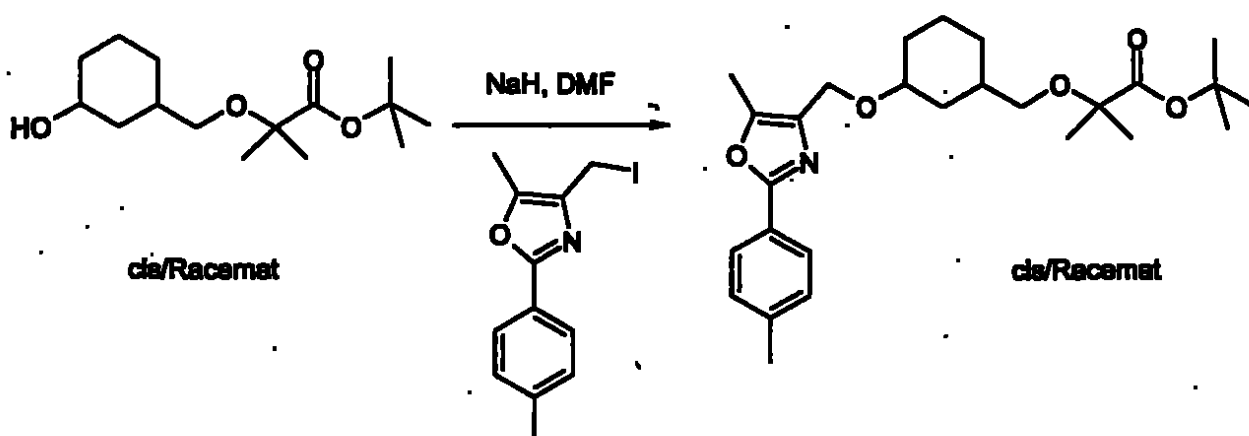
2-(*cis*-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-*tert*-butylester:

5



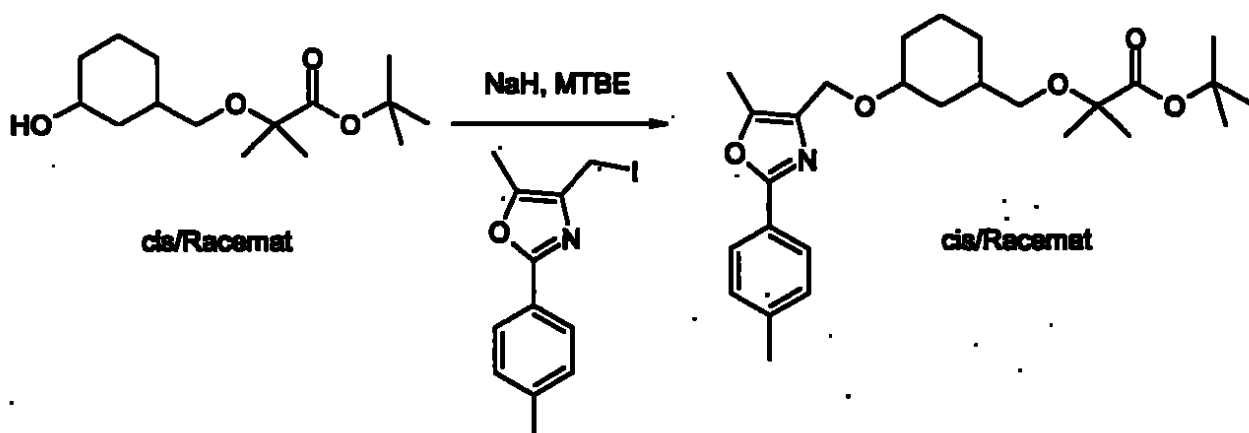
300 mg (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C 90 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 320 mg Rohprodukt). Das Rohprodukt wird in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C 90 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 350 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 1 ml konz. HCl versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 2/1) chromatographiert, wobei 200 mg 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten werden. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (272,20), MS(ESI): 273,4 (MH^+).

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester.



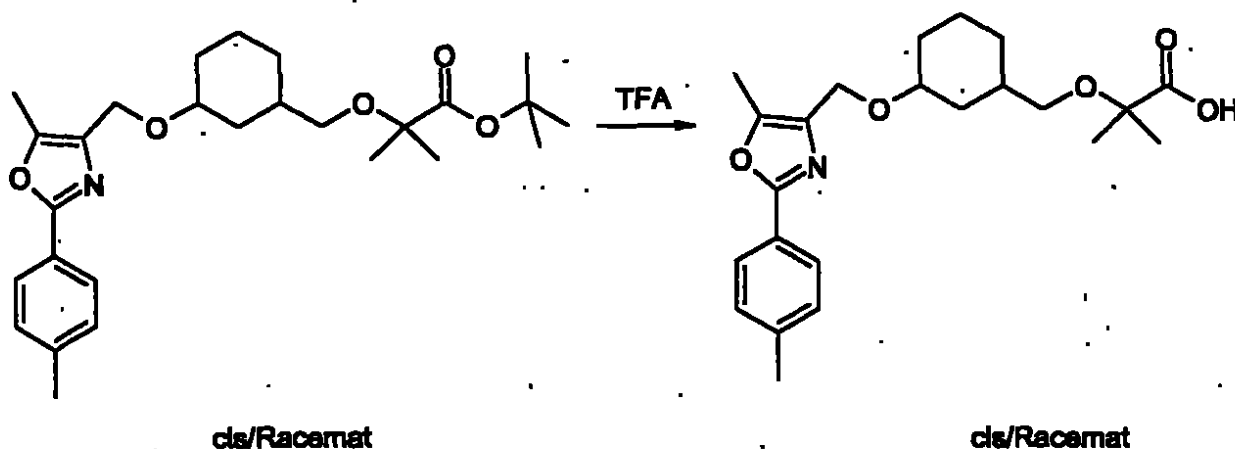
200 mg 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Rühren bei Raumtemperatur werden bei 0°C 460 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethylodid in 1,5 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 → 1/1). 200 mg des rohen 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS(ESI): 458 (MH⁺).

Verbesserte Synthese von 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester:



50 mg 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 22 mg NaH (60%) versetzt. Nach 30 min Rühren werden bei Raumtemperatur 112 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid zugegeben. Die Mischung wird 10 min ins Ultraschallbad gegeben und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 → 1/1). 60 mg des rohen 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS(ESI): 458 (MH⁺).

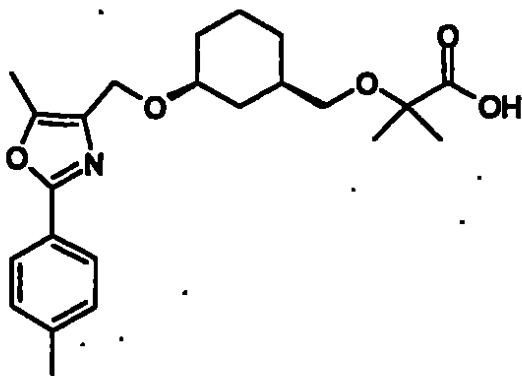
2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:



200 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden in 2 ml Trifluoressigsäure 1 h gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und flash-chromatographisch gereinigt (Heptan/Ethylacetat 5/1), wobei 66 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure erhalten werden. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51), MS(ES⁺) 402,29 (MH⁺).

Beispiel 8a:

2-[(1R,3S)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure

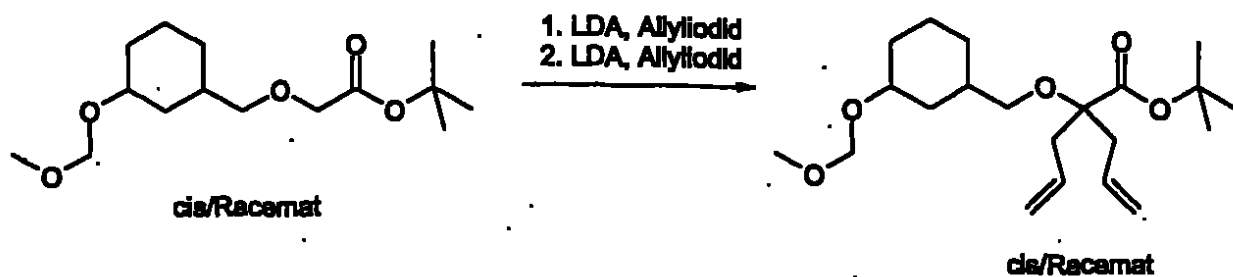


5 Ausgehend von enantiomerenreinem 2-[(1R,3S)-cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester erhält man 2-[(1R,3S)-cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51), MS(ES⁺) 402,29 (MH⁺).

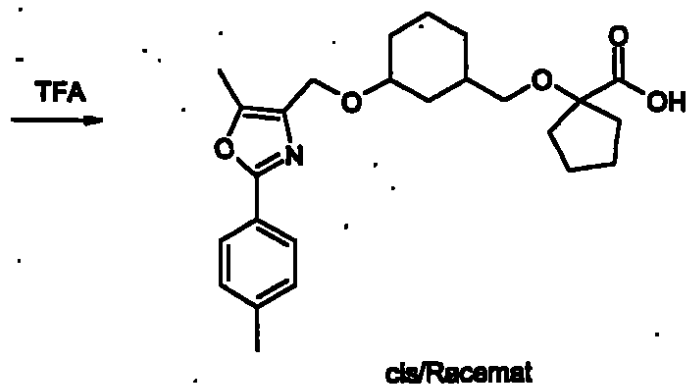
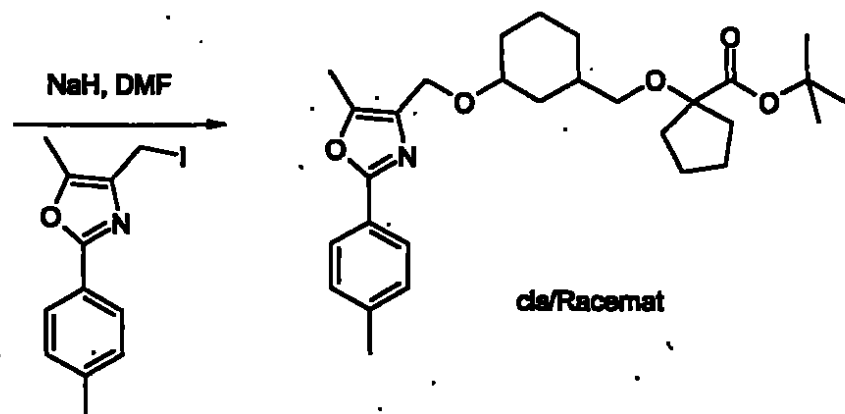
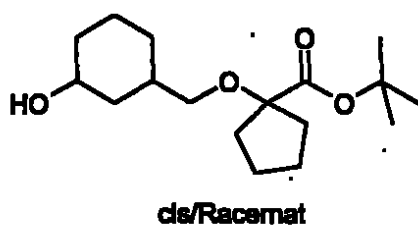
10

Beispiel 9:

1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure:

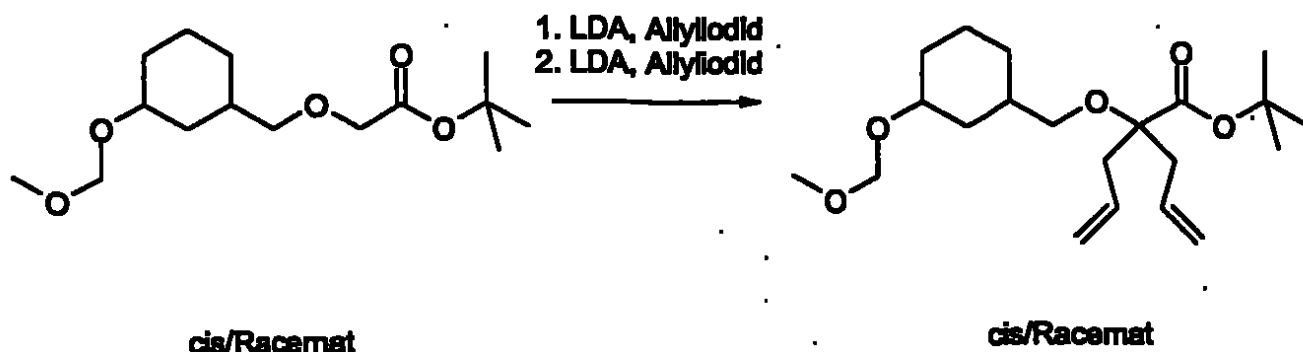


1. $[\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$
 CH_2Cl_2
 2. H_2 , Pd/C (10%)
 3. HCl, THF



2-Allyl-2-(cis-3-methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-tert-butylester.

88



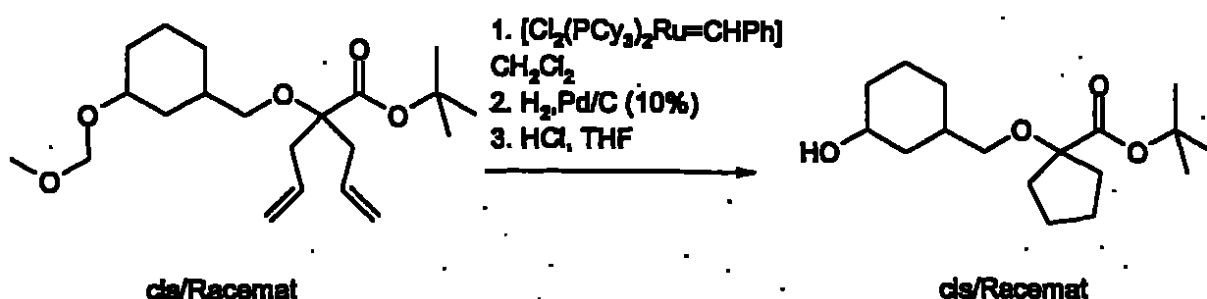
200 mg (cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 6 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt.

5 Anschließend werden 1,05 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C , dann bei 0°C jeweils 20 min gerührt und bei 0°C mit 0,85 g Allylbromid in 1,5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird 30 min bei 0°C gerührt. 1 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung und 5 ml Ethylacetat werden zugesetzt und die Phasen werden

10 getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 10/1), wobei 160 mg monoallyliertes Produkt erhalten werden. Dieses wird in 6 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,05 ml 15 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C , dann bei 0°C jeweils 20 min gerührt und bei 0°C mit 0,85 g Allylbromid in 1,5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird 2 h bei 0°C gerührt. 1 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung und 5 ml Ethylacetat werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die 20 vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1), wobei 140 mg 2-Allyl-2-(cis-3-methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten werden. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (368,52), MS(ESI): 296,25 (MH^+ - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$).

25

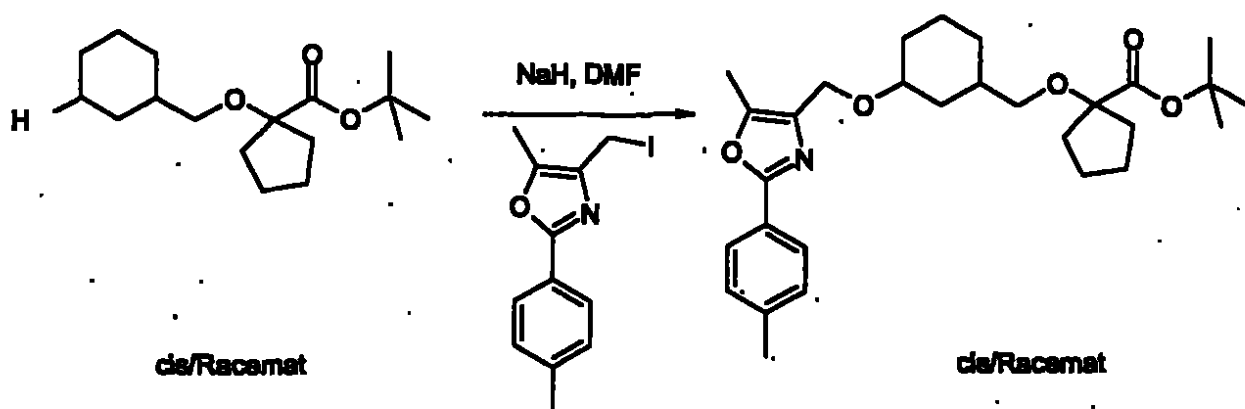
(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester.



- 140 mg 2-Allyl-2-(cis-3-methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, unter einer Ar-Atmosphäre mit 10 mg Grubbs-Katalysator ($\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$) versetzt und bei 40 °C 48 h gerührt. 10 ml 5 Heptan/Ethylacetat (3/1) werden zugegeben und die Lösung wird über Kieselgel filtriert. 100 mg 1-(cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-cyclopent-3-encarbonsäure-tert-butylester werden als braunes Öl erhalten. Dieses wird in 2 ml MeOH gelöst, entgast und mit Ar gesättigt. Dann werden 30 mg Pd/C (10%) zugegeben und erneut entgast. Die Lösung wird mit Wasserstoff gesättigt und bei 10 Raumtemperatur über Nacht gerührt. Verdünnen mit 20 ml Ethylacetat und Filtration über Celite liefern 100 mg rohen 1-(cis-3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester. Dieser wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml HCl (konz.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und dreimal mit 15 Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 - > 1/1) liefert 57 mg 1-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester als gelbes Öl. Dieses wird roh für die nächste Stufe eingesetzt.

20

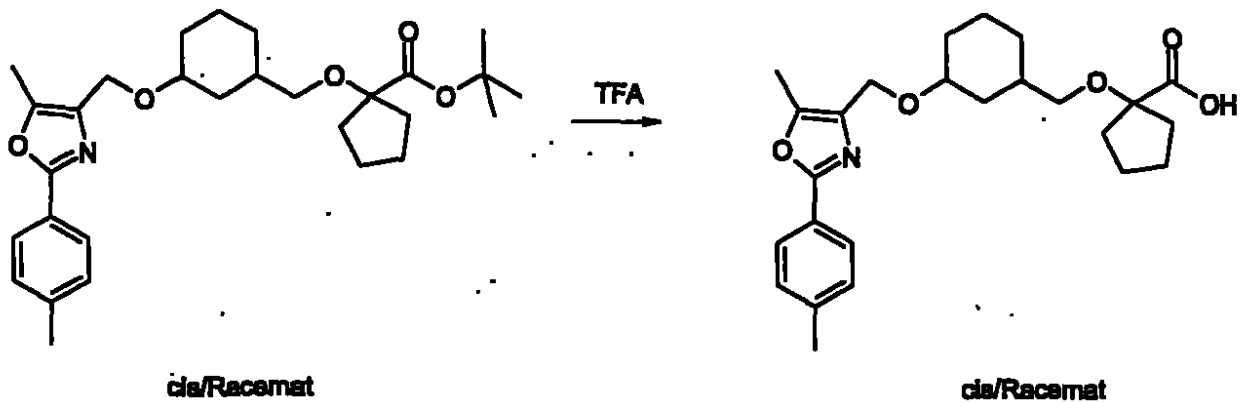
1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester.



57 mg 1-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 mg NaH versetzt. Die Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 150 mg Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethylodid in 1 ml Dimethylformamid versetzt. Die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Methyl-tert-butylether und gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 99/ → 10/1) liefert 20 mg eines Produktgemisches, das den gewünschten 1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester lt. LCMS enthält. Dieses Gemisch wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. C₂₉H₄₁NO₅ (483,65), LCMS (ESI): 484,2 (M⁺).

1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure:

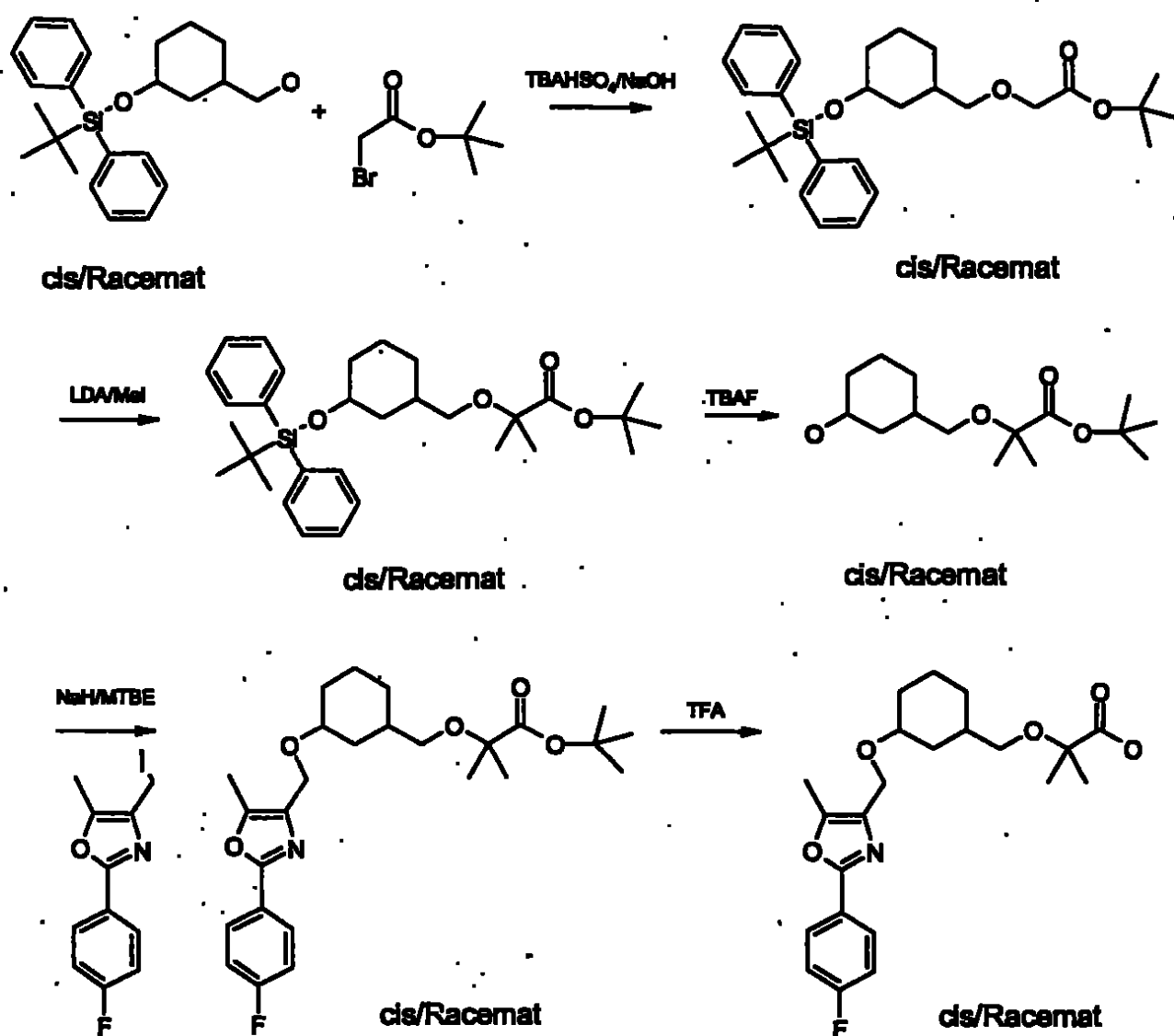
91



20 mg verunreinigter 1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester wird in 1 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 10/1 → 1/1 → Methyl-tert-butylether), wobei 7,5 mg 1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure erhalten werden. C₂₅H₃₃NO₅ (427,55); LCMS 428,2 (MH⁺).

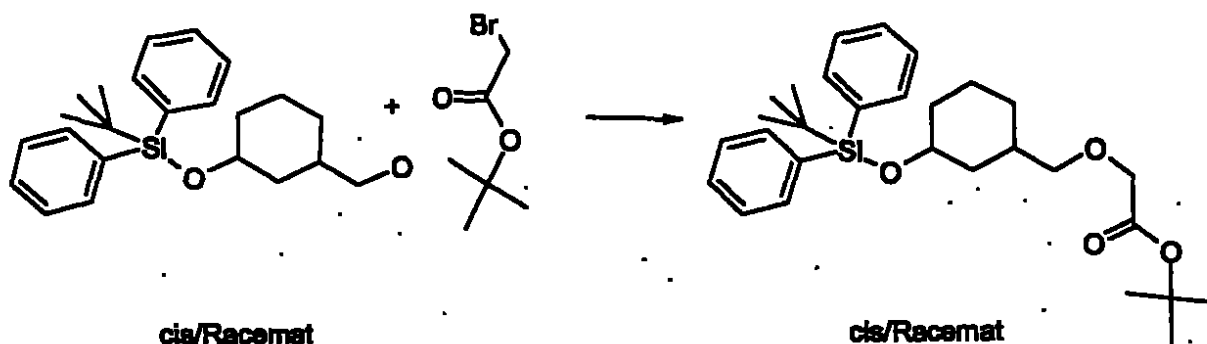
10

Beispiel 10:



5 cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester

93

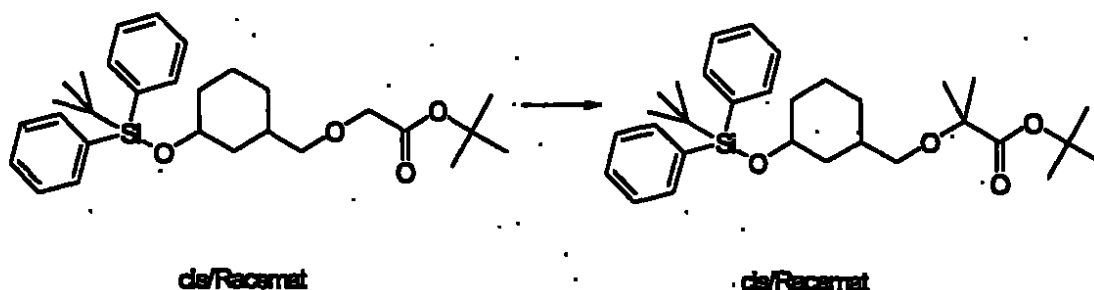


25 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-methanol werden zusammen mit 40 g Bromessigsäure-tert-butylester und 6,9 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml Toluol gelöst und anschließend bei 0 °C 200 ml NaOH (50%ig) zugetropft. Bei 5 0 °C wird 1 h gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt und mit 3 x 100 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Nach der dritten Extraktion wird die wässrige Phase angesäuert und nochmals mit 200 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im

10 Vakuum entfernt. Man erhält 27,8 g des cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylesters als gelbes Öl.

$C_{28}H_{42}O_4Si$ (482.74), MS(ESI): 483 ($M + H^+$)

15 2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester



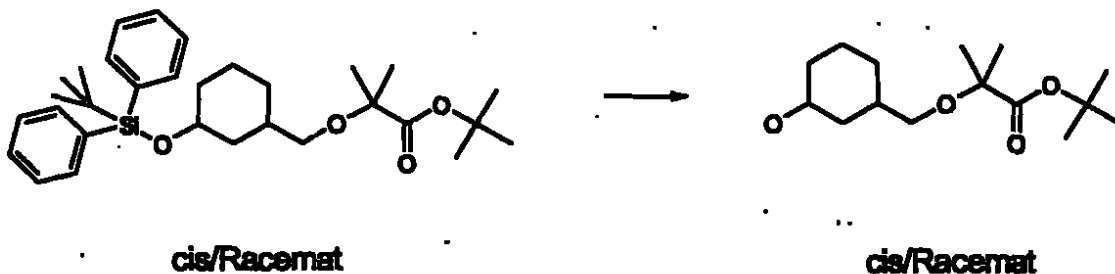
20 20,0 g des cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylesters werden in einem ausgeheizten 1L-Dreihals-Kolben vorgelegt, in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf - 78 °C gekühlt und 83 ml

Lithiumdiisopropylamid (2N in Tetrahydrofuran) langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über -65°C ansteigt. Anschließend wird auf 0°C erwärmt und 1 h gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf -70°C werden 35,27 g Methyljodid zugetropft und 3 h bei 0°C gerührt. Reaktionskontrolle (DC und LCMS) ergibt die Bildung eines neuen Produktes (Monomethyl Verbindung). Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Wasser/Methyl-tert-butylether extrahiert. Man erhält das Rohprodukt als dunkelrotes Öl, welches ohne Aufreinigung in der gleichen Reaktionssequenz zur geminalen Dimethylverbindung umgesetzt wird. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 50:1 $\rightarrow$ 10:1) gereinigt. Man erhält 16 g des 2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters als hellgelbes Öl.

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$ (510.80), MS(ESI): 511 ($\text{M} + \text{H}^+$)

15

2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester

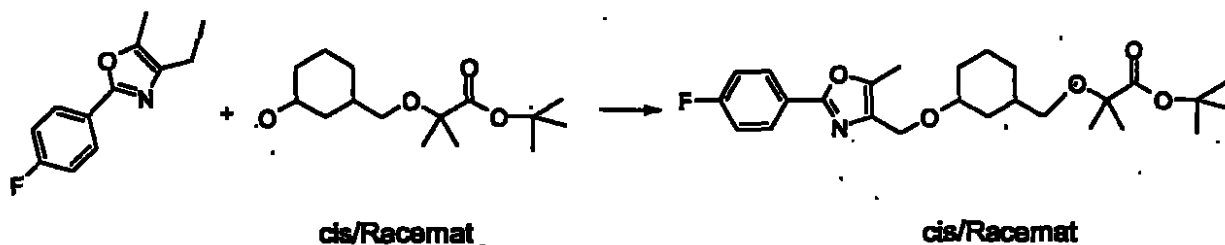


16 g des 2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters werden in 100 ml Acetonitril gelöst und mit 62 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1N Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 60°C ist die Reaktion beendet und es wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird aus Wasser/Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel

(Heptan/Ethylacetat 15:1 → 1:1) gereinigt. Man erhält 16 g des Produktes 2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl. $C_{15}H_{25}O_4$ (272.39), MS(ESI): 273 ($M + H^+$)

5

2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-2-methyl-propionsäure-tert-butylester

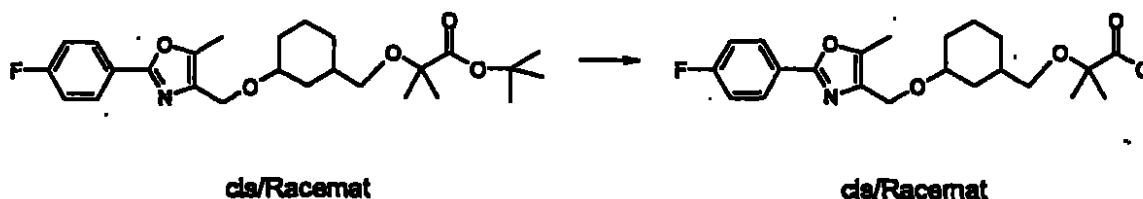


10 0,05 g des Alkohols 2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester wird in Methyl-tert-butylether gelöst und mit 15 mg Natriumhydrid versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 0,12 g 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 ml 1N HCl wird mit Ethylacetat (2 x 5 ml) extrahiert, das Lösungsmittel

15 im Vakuum entfernt und das Rohprodukt anschließend über HPLC gereinigt. Man erhält 0,08 g der Verbindung 2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl $C_{26}H_{38}FNO_5$ (461.58), MS(ESI): 462 ($M + H^+$)

20

2-{cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-2-methyl-propionsäure



25

0,07 g des 2-(cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters wird in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

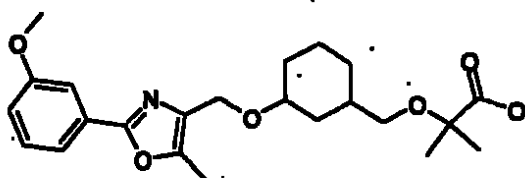
5 Reaktionskontrolle (LCMS) ergibt nach 30 Minuten einen vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser / Dichlormethan ausgeschüttelt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 0,06 g der Carbonsäure 2-(cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure als farbloses Öl.

10 $C_{22}H_{28}FNO_5$ (405,47), MS(ESI): 406 ($M + H^+$)

Beispiel 11:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylid

15 2-((1S,3R)-cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure.



cis/Racemat

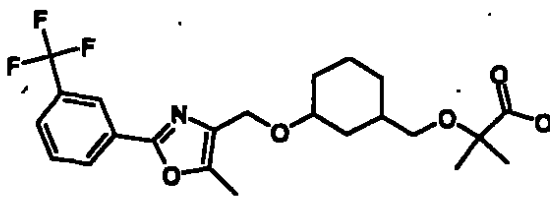
$C_{23}H_{31}NO_6$ (417,50) MS(ESI): 418 ($M+H^+$)

20

Beispiel 12:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylid

25 ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure.



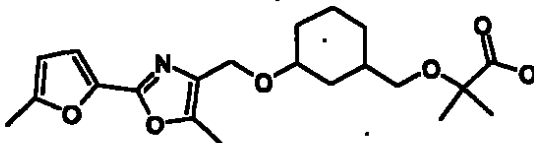
cis/Racemat

 $C_{23}H_{28}F_3NO_5$ (455,47) MS(ESI): 456 ($M + H^+$)

5

Beispiel 13:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethylodid 2-Methyl-2-((1R,3S)-cis-3-[5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-propionsäure.



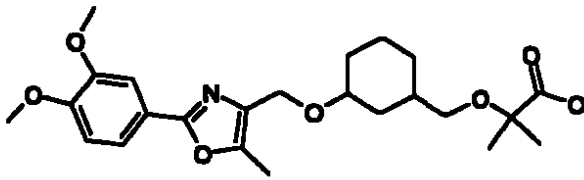
cis/Racemat

 $C_{21}H_{29}NO_6$ (391,46) MS(ESI): 392 ($M + H^+$)

15

Beispiel 14:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethylodid 2-((1R,3S)-cis-3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure.



cis/Racemat

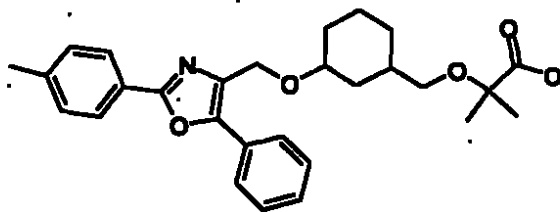
 $C_{24}H_{33}NO_7$ (447,53) MS(ESI): 448 ($M + H^+$)

5

Beispiel 15:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-cis-3-(5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-

10 propionsäure



cis/Racemat

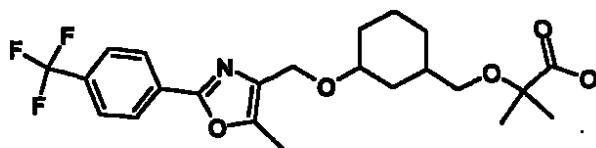
 $C_{28}H_{33}NO_5$ (463,57) MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

15

Beispiel 16:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-cis-3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-propionsäure

20



cis/Racemat

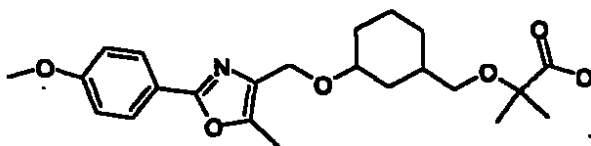
 $C_{23}H_{28}F_3NO_5$ (455,47) MS(ESI): 456 ($M + H^+$)

5

Beispiel 17:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-((1R,3S)-cis-3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-

10 cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure



cis/Racemat

 $C_{23}H_{31}NO_8$ (417,50) MS(ESI): 418 ($M + H^+$)

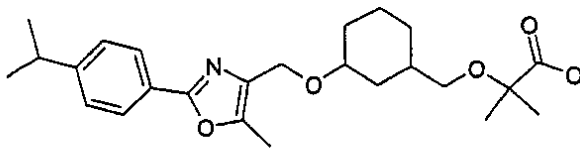
15

Beispiel 18:

Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-

20 Methyl-2-[(1R,3S)-cis-3-(5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure

101



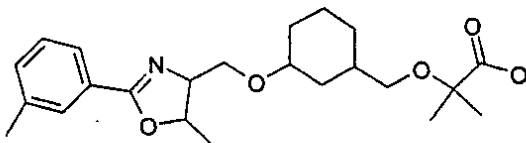
cis/Racemat

$C_{25}H_{35}NO_5$ (429,56) MS(ESI): 430 ($M + H^+$)

5

Beispiel 21:

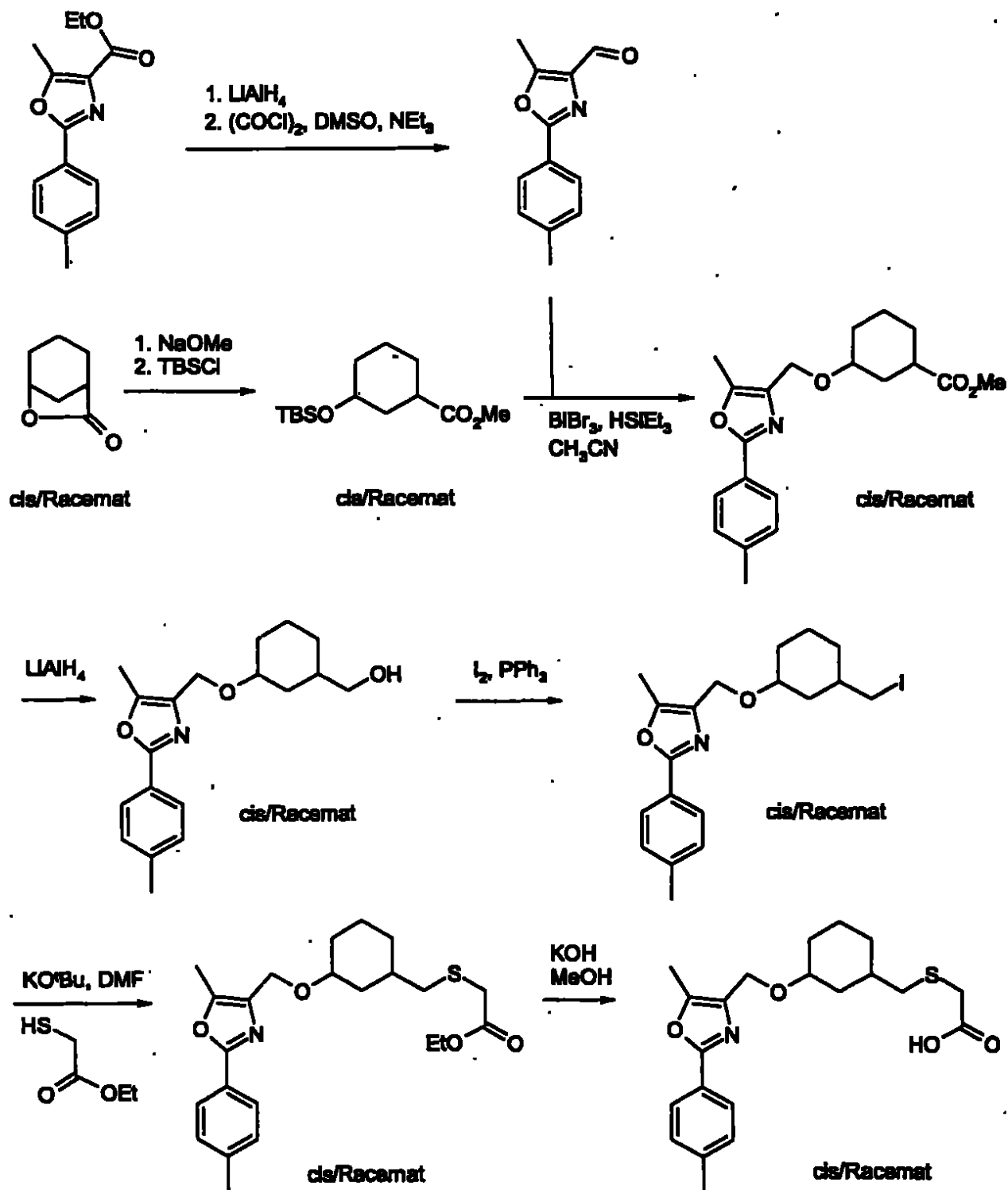
Analog zu Beispiel 10 erhält man aus 2-(cis-3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-m-toluyloxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-10 2-[(1R,3S)-cis-3-(5-methyl-2-m-toluyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure.



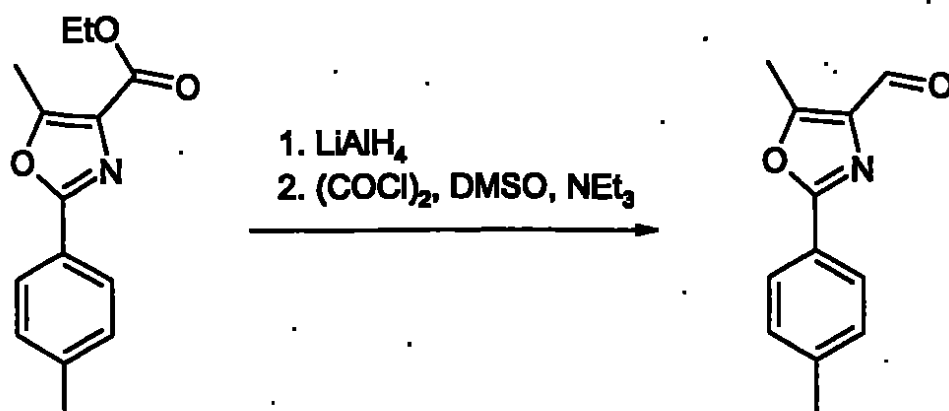
cis/Racemat

15

$C_{23}H_{31}NO_5$ (401,50) MS(ESI): 402 ($M + H^+$)

Beispiel 22:**cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:**

5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carboxaldehyd:

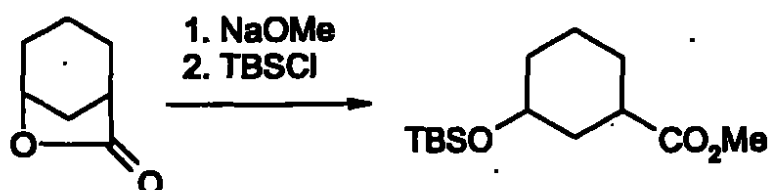


9,3 g LiAlH₄ werden in einem trockenen Vierhalskolben mit Rührmotor, Innenthermometer, Tropftrichter mit Druckausgleich und Rückflusskühler mit 5 Argonzuleitung (Absaugstück mit Hahn) mit 600 ml Diethylether überschichtet. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt. 30 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester werden in 100 ml Diethylether gelöst und der Suspension tropfenweise zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet (DC(Heptan/Ethylacetat 1/1): R_{f, Edukt} = 0.66, R_{f, Produkt} = 0.18). 80 g MgSO₄, 300 ml Methyl-tert-butylether und 30 ml Ethylacetat werden nacheinander zugegeben, und die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung auf 0°C gekühlt, tropfenweise mit 90 ml 10N KOH versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeeengt, wobei 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol als gelber Feststoff erhalten werden. C₁₂H₁₃NO₂ (203,24), LCMS(ESI): 204.1 (MH⁺).

Zu einer Lösung von 12 ml Oxalylchlorid in 150 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 22.2 ml DMSO in 30 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Anschließend wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol in 120 ml Dichlormethan/Chloroform (2/1) zugetropft, wobei die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 80 ml NEt₃ so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Lösung unter Rühren auf 0 °C gebracht. Bei dieser Temperatur werden 100 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig

bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei 23,8 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd als gelber Feststoff erhalten werden. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,23),
 5 LCMS(ESI): 202,1 (MH^+).

[cis-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester:

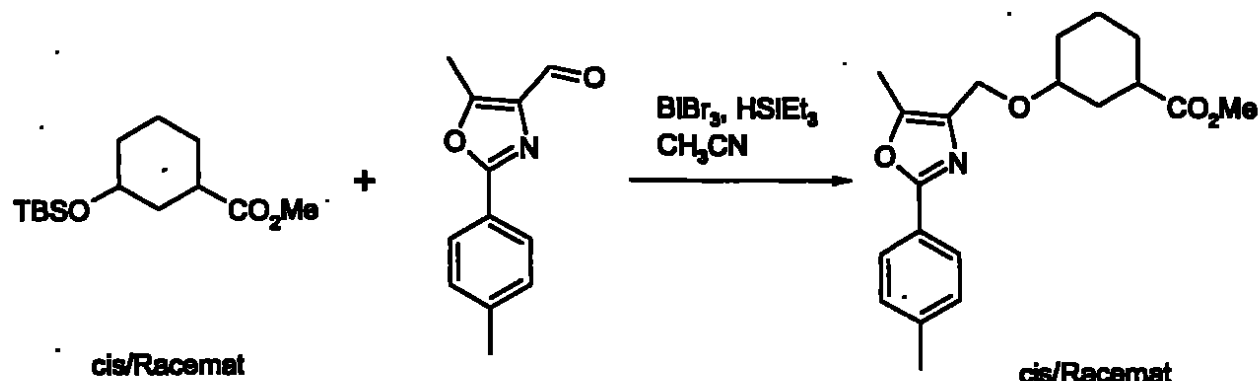


cis/Racemat

cis/Racemat

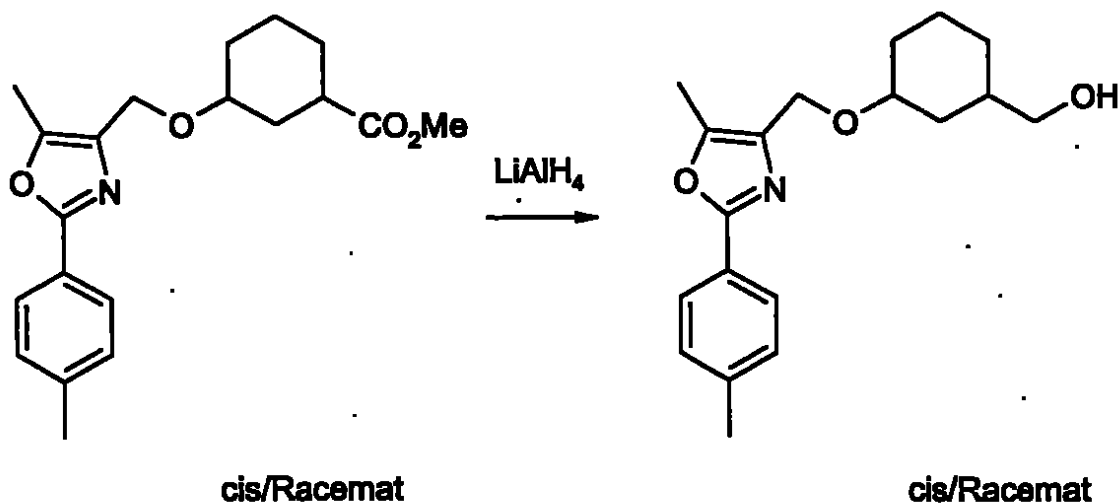
- 10 47 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 500 ml MeOH gelöst und mit 40,5 g NaOMe versetzt. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 135 ml Essigsäure zugegeben und das Methanol weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Wasser aufgenommen, und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden
- 15 über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei der Methylester quantitativ als Rückstand erhalten wird.
- 10,7 g des Rückstandes werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 11,2 g tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Bei 0 °C werden 11,5 g Imidazol zugegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. 200 ml gesättigte NaCl-
- 20 Lösung werden zugesetzt und die Lösung wird dreimal mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. 16,4 g [cis-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester werden als farbloses Öl erhalten. $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (272,46), MS(ESI): 273,13 (MH^+).

cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:



1,35 g [cis-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester werden bei Raumtemperatur zu einer Mischung von 4,0 ml HSiEt_3 und 1,50 g BiBr_3 in 20 ml Acetonitril getropft. Anschließend werden 1,51 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 5 ml Acetonitril zugegeben und die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100/1), wobei 1,20 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten werden. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343,43), LCMS(ESI): 344,1 (MH^+).

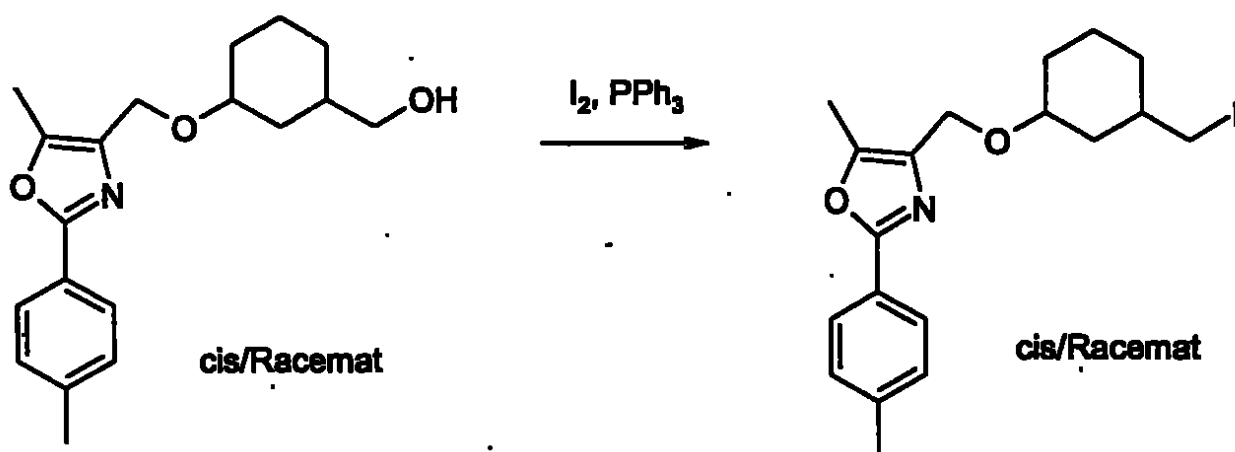
cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol:



1,70 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester in 5 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C zu einer Suspension von 380 mg LiAlH₄ in 50 ml Diethylether getropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. 3 g MgSO₄, 30 ml Methyl-tert-butylether und 3 ml Ethylacetat werden nacheinander zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung auf 0°C gekühlt, tropfenweise mit 1 ml 10N KOH versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeeengt, wobei 1,55 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol als gelbes Öl erhalten werden.

10 C₁₉H₂₅NO₃ (315,42), MS(EI): 315.4 (M⁺).

4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol:

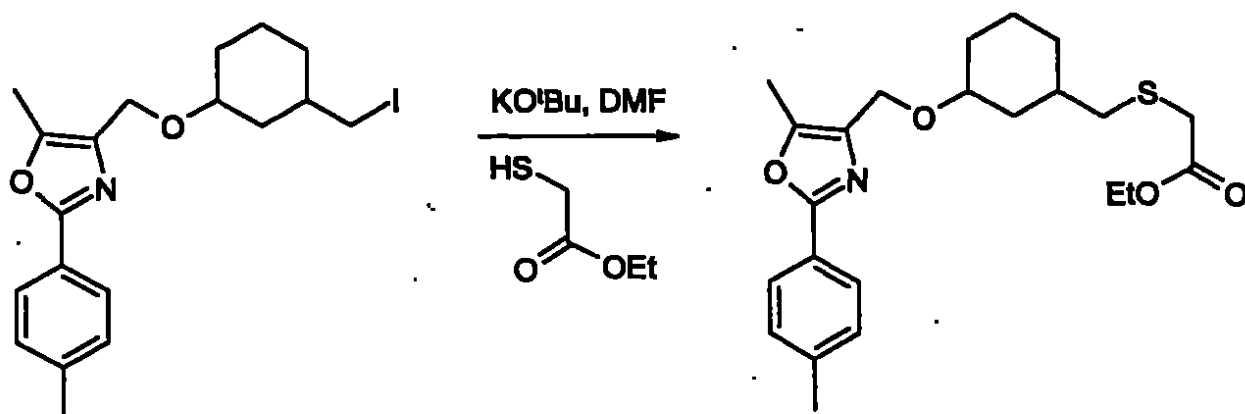


15

Zu 1,55 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol in 20 ml Toluol werden 1,56 g PPh₃, 0,87 g Imidazol und 1,64 g Iod gegeben und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 10 ml Dichlormethan zugesetzt und weitere 60 min gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser und 50 ml Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Filtration des Rückstandes über Kieselgel mit Dichlormethan liefert 1,12 g 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als gelben Feststoff. C₁₉H₂₄INO₂ (425,31); LCMS (ESI): 426.0 (MH⁺).

20

cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester:



5 **cis/Racemat**

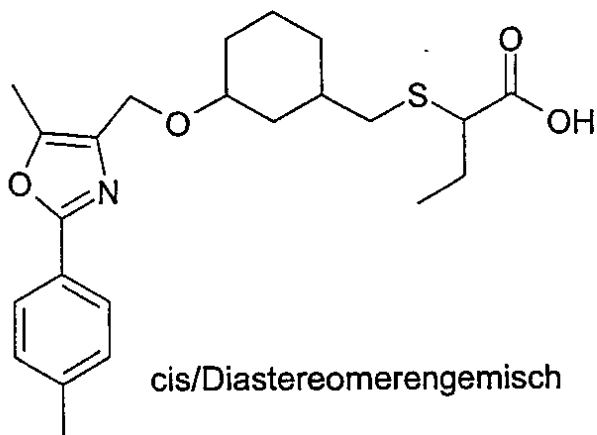
cis/Racemat

- 68 mg Mercaptoessigsäureethylester in 1,5 ml Dimethylformamid werden mit 50 mg KO^tBu versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 120 mg 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol zugegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h werden 20 ml Methyl-tert-butylether, 15 ml gesättigte NaCl-Lösung und 15 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 117 mg cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester erhalten werden.
- 15 C₂₃H₃₁NO₄S (417,57); LCMS (ESI): 418,1 (MH⁺).

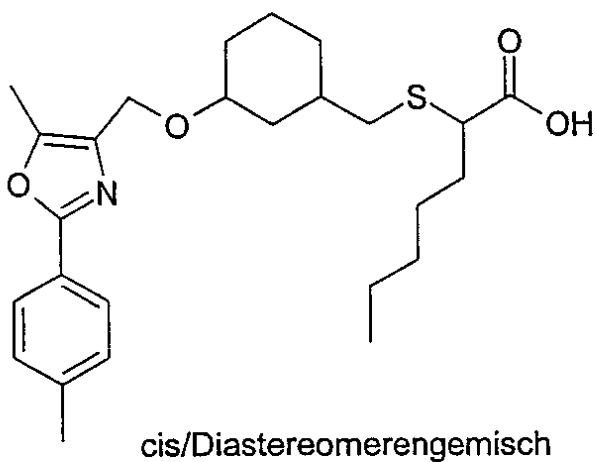
cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:

Beispiel 24:

Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptobuttersäuremethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-buttersäure als 5 Diastereomerengemisch. C₂₃H₃₁NO₄S (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (MH⁺).

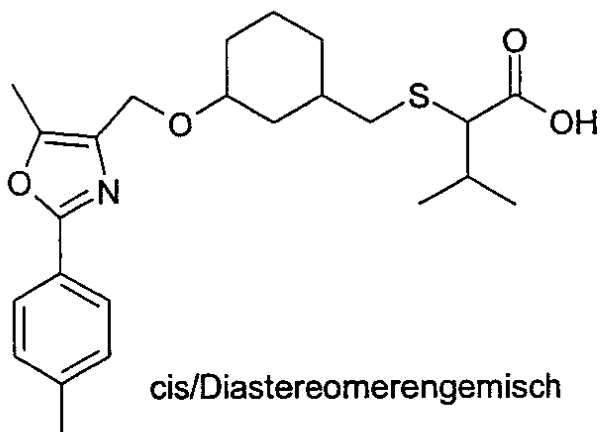
**10 Beispiel 25:**

Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptoheptansäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure als Diastereomerengemisch. C₂₆H₃₇NO₄S (459,65), MS(ESI): 460,41 (MH⁺).



Beispiel 26:

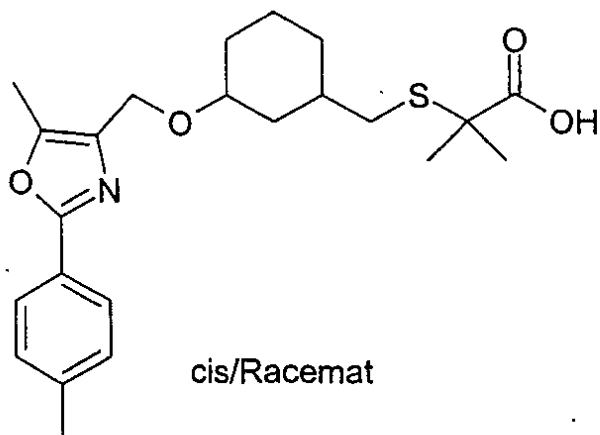
Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-3-methylbuttersäuresäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch. $C_{24}H_{33}NO_4S$ (431,60), LCMS(ESI): 432.2 (MH^+).



10

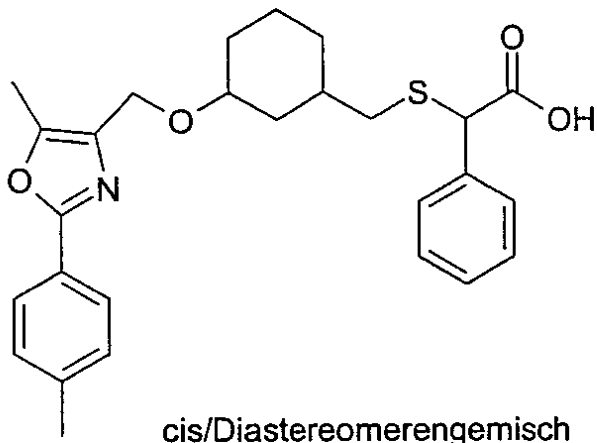
Beispiel 27:

Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-methylpropionsäuresäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure. $C_{23}H_{31}NO_4S$ (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (MH^+).



Beispiel 28:

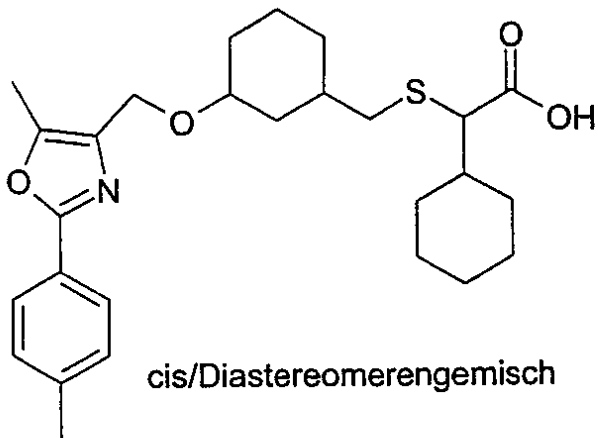
Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-phenylelessigsäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-phenylelessigsäure als Diastereomerengemisch. C₂₇H₃₁NO₄S (465,62), MS(ESI): 466,39 (MH⁺).



10

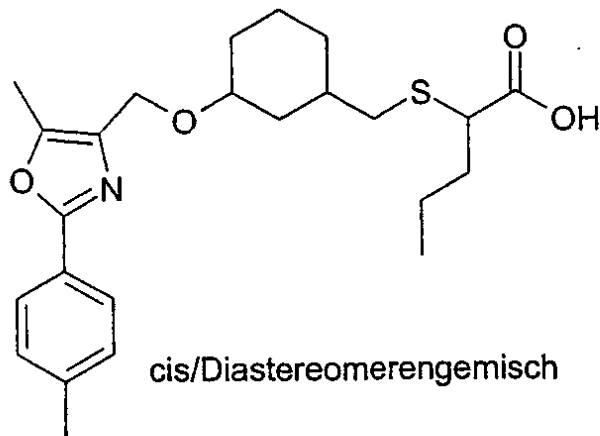
Beispiel 29:

Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-cyclohexylelessigsäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-cyclohexylelessigsäure als Diastereomerengemisch. C₂₇H₃₇NO₄S (471,66), LCMS(ESI): 472,2 (MH⁺).



5 Beispiel 30:

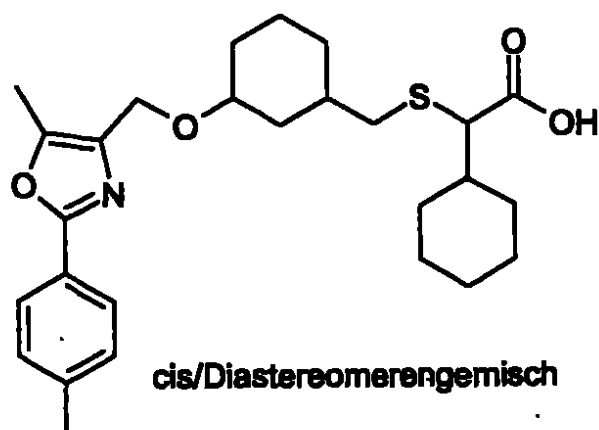
Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptovaleriansäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch. $C_{24}H_{33}NO_4S$ (431,60), MS(ESI): 432,39 (MH^+).



10

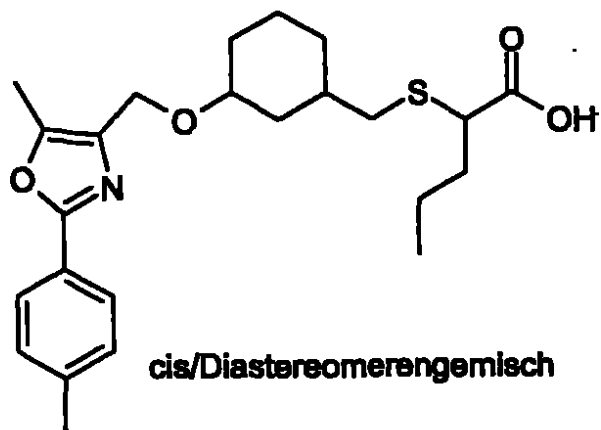
Beispiel 31:

15 Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 1-Mercaptocyclobutancarbonsäureethylester 1-[cis-3-(5-



5 Beispiel 30:

Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptovaleriansäureethylester 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch. $C_{24}H_{33}NO_4S$ (431,60), MS(ESI): 432,39 (MH^+).

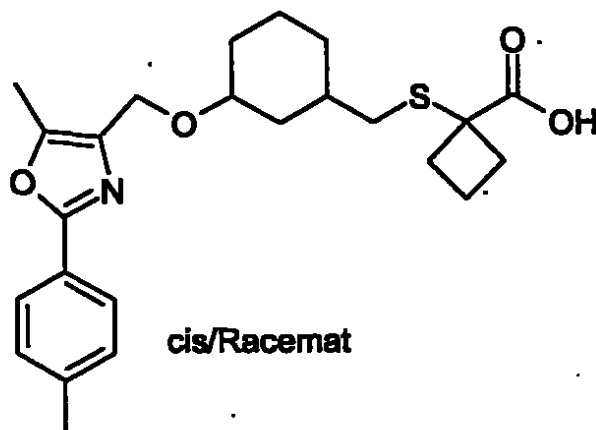


10

Beispiel 31:

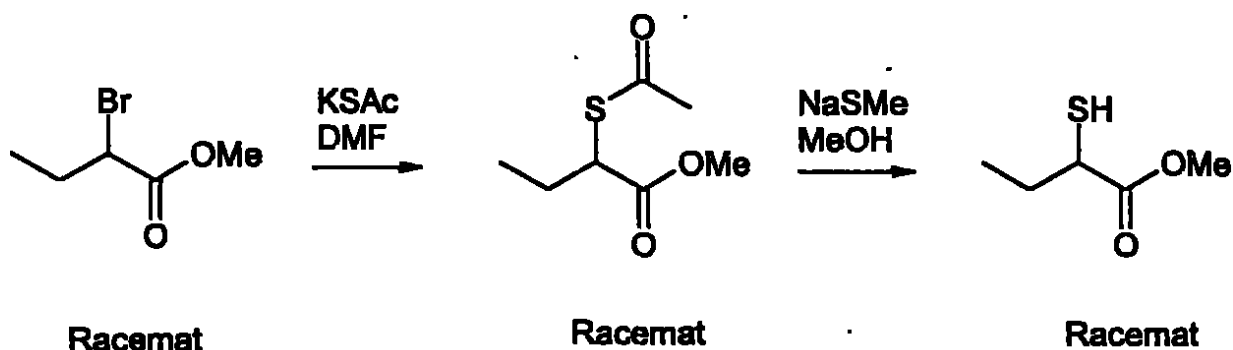
15 Analog zu Beispiel 22 erhält man aus 4-(cis-3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 1-Mercaptocyclobutancarbonsäureethylester 1-[cis-3-(5-

Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-cyclobutancarbonsäure.
 C₂₄H₃₁NO₄S (429,58), MS(ESI): 430,35
 (MH⁺).



Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester

2-Mercaptobuttersäuremethylester

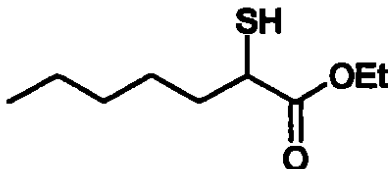


Zu 1,81 g 2-Brombuttersäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden 1,43 g KSAc gegeben und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 25 ml Methyl-tert-butylether, 10 ml Wasser und 15 ml gesättigte NaCl-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 2-Acetylsulfanylbuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten werden. Dieses wird in 10 ml Methanol aufgenommen und mit 11 ml einer 1M NaSMe Lösung in Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abdestilliert,

der Rückstand mit 15 ml Methyl-tert-butylether und 20 ml Wasser aufgenommen, die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum werden 1,30 g 2-Mercaptobuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten.

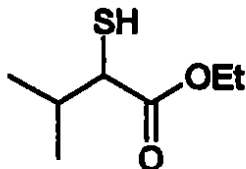
5

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromheptansäureethylester 2-Mercaptoheptansäureethylester.



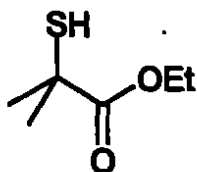
Racemat

10 Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-3-methylbuttersäureethylester 2-Mercapto-3-methylbuttersäureethylester.

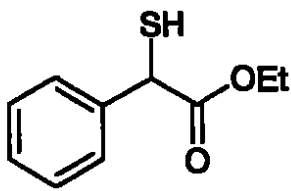


Racemat

15 Analog zur Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester 2-Mercapto-2-methylpropionsäureethylester.

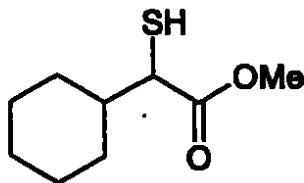


Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-phenylacessigsäureethylester 2-Mercapto-2-phenylacessigsäureethylester.



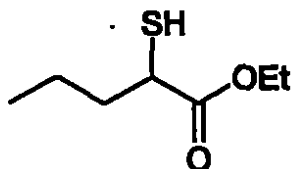
Racemat

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-cyclohexylessigsäuremethylester 2-Mercapto-2-cyclohexylessigsäuremethylester.



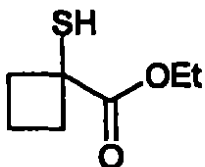
5 Racemat

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromvaleriansäureethylester 2-Mercaptovaleriansäureethylester.

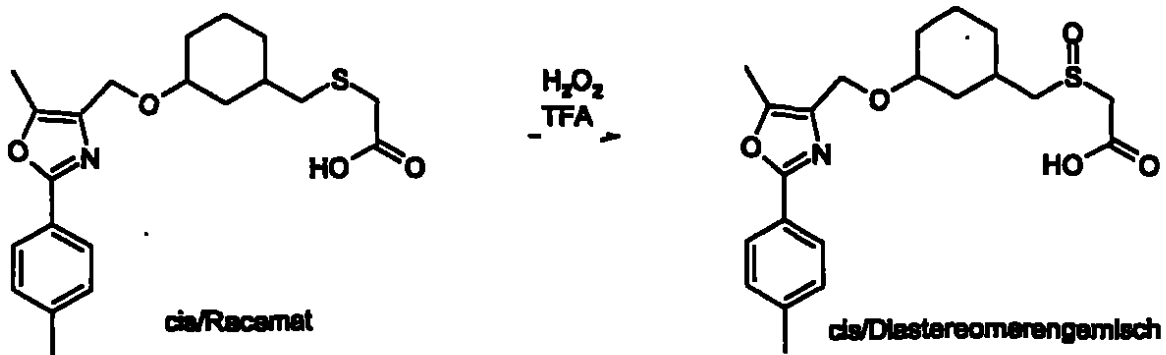


Racemat

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 1-Bromcyclobutancarbonsäureethylester 1-Mercaptocyclobutancarbonsäureethylester.



Beispiel 32:



cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-essigsäure:

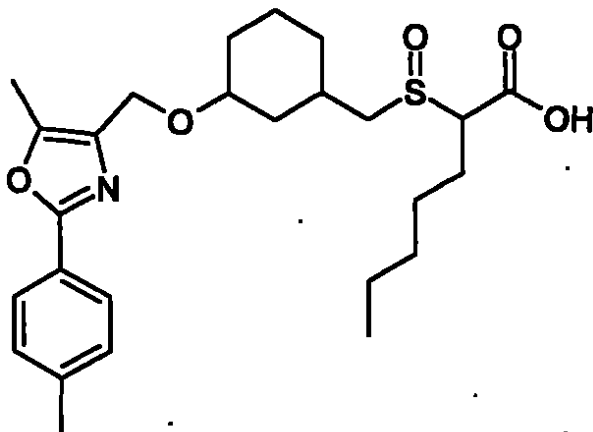
- 5 65 mg cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 6,3 µl 35% H₂O₂ versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH₄Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter
- 10 NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C₂₁H₂₇NO₅S (405,52), LCMS(ESI): 406,1 (MH⁺).

15

Beispiel 33:

- Analog zu Beispiel 32 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-heptansäure als Diastereomergemisch. C₂₆H₃₇NO₅S
- 20 (475,65), MS(ESI): 476,18 (MH⁺).

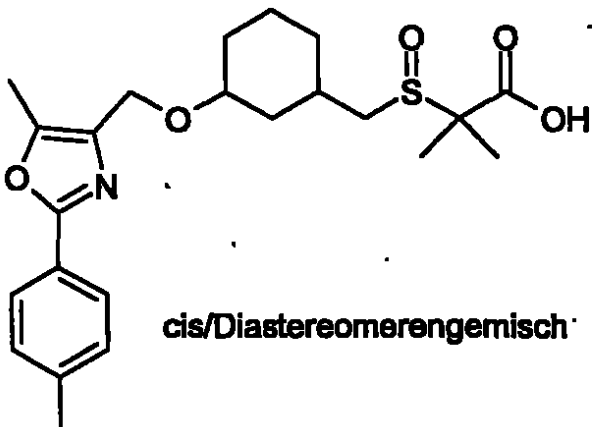
117



cis/Diastereomerengemisch

5 Beispiel 34:

Analog zu Beispiel 32 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-2-methylpropionsäure. $C_{23}H_{31}NO_5S$ (433,57), LCMS(ESI): 434,1 (MH^+).



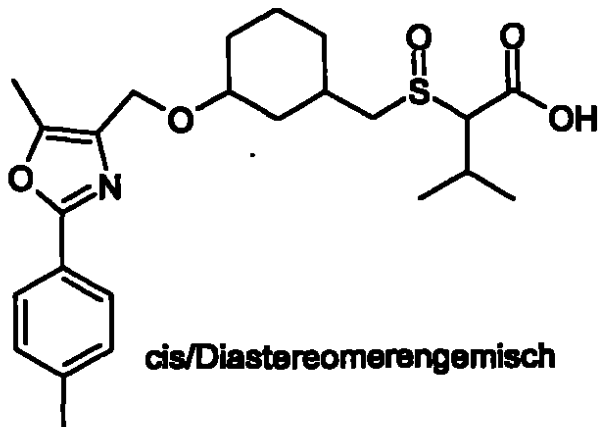
cis/Diastereomerengemisch

10

Beispiel 35:

15 Analog zu Beispiel 32 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-

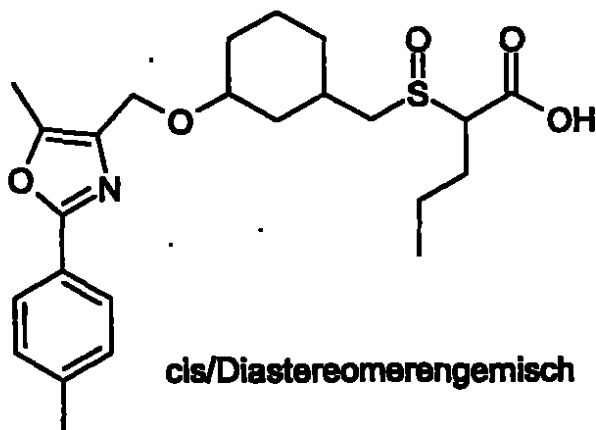
ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch.
 C₂₄H₃₃NO₅S (447,60), MS(ESI): 448,43 (MH⁺).



5

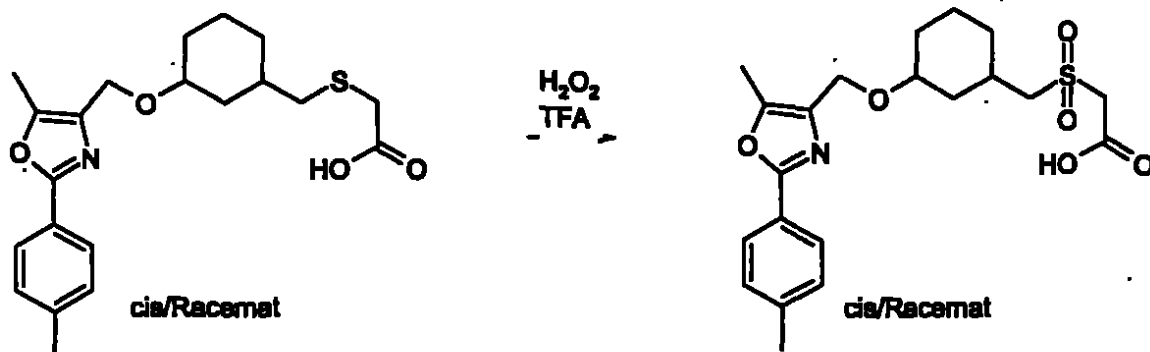
Beispiel 36:

Analog zu Beispiel 32 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-valeriansäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfinyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch.
 C₂₄H₃₃NO₅S (447,60), MS(ESI): 448,14 (MH⁺).



15 Beispiel 37:

cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-essigsäure:

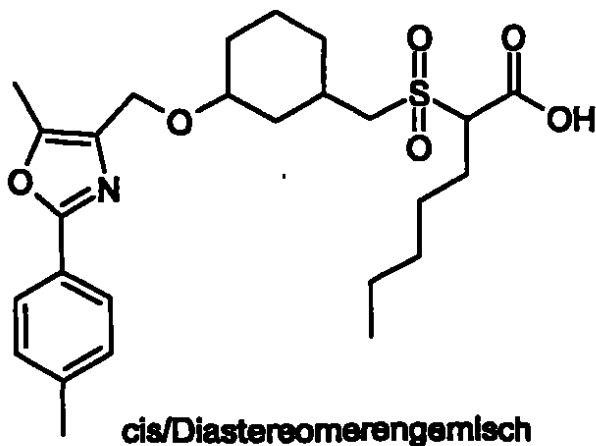


65 mg cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanylpentanoic acid werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 21,5 µl 35% H₂O₂ versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH₄Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C₂₁H₂₇NO₆S (421,52), LCMS(ESI): 422,1 (MH⁺).

15

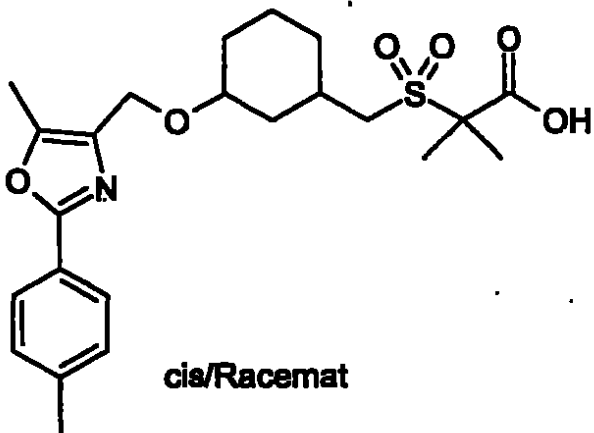
Beispiel 38:

Analog zu Beispiel 37 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanylpentanoic acid] 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonylpentanoic acid] als Diastereomerengemisch. C₂₆H₃₇NO₈S (491,65), MS(ESI): 492,42 (MH⁺).



5 Beispiel 39:

Analog zu Beispiel 37 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylbuttersäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-2-methylbuttersäure. C₂₃H₃₁NO₆S (449,57), LCMS(ESI): 450,1 (MH⁺).

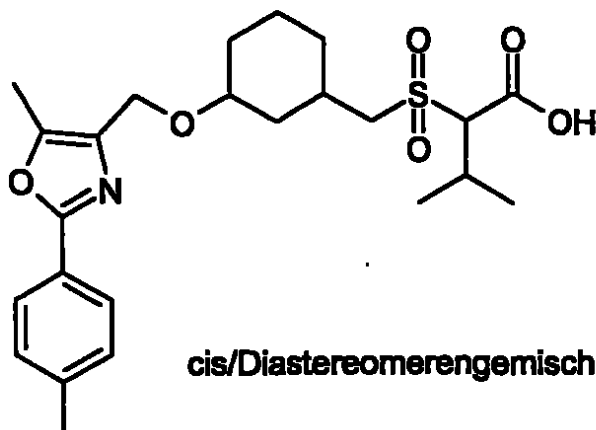


10

Beispiel 40:

15 Analog zu Beispiel 37 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-

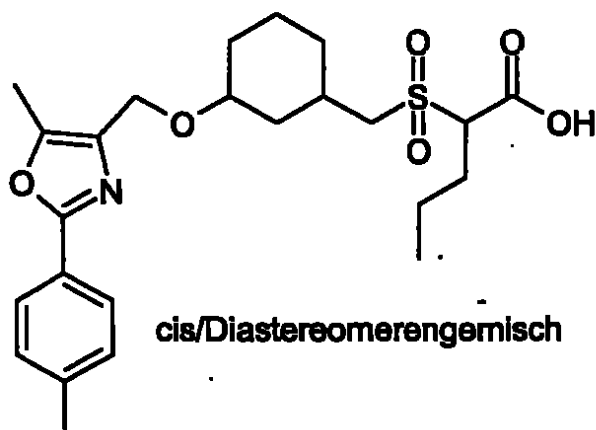
ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerengemisch. C₂₄H₃₃NO₆S (463,60), LCMS(ESI): 464,1 (MH⁺).



5

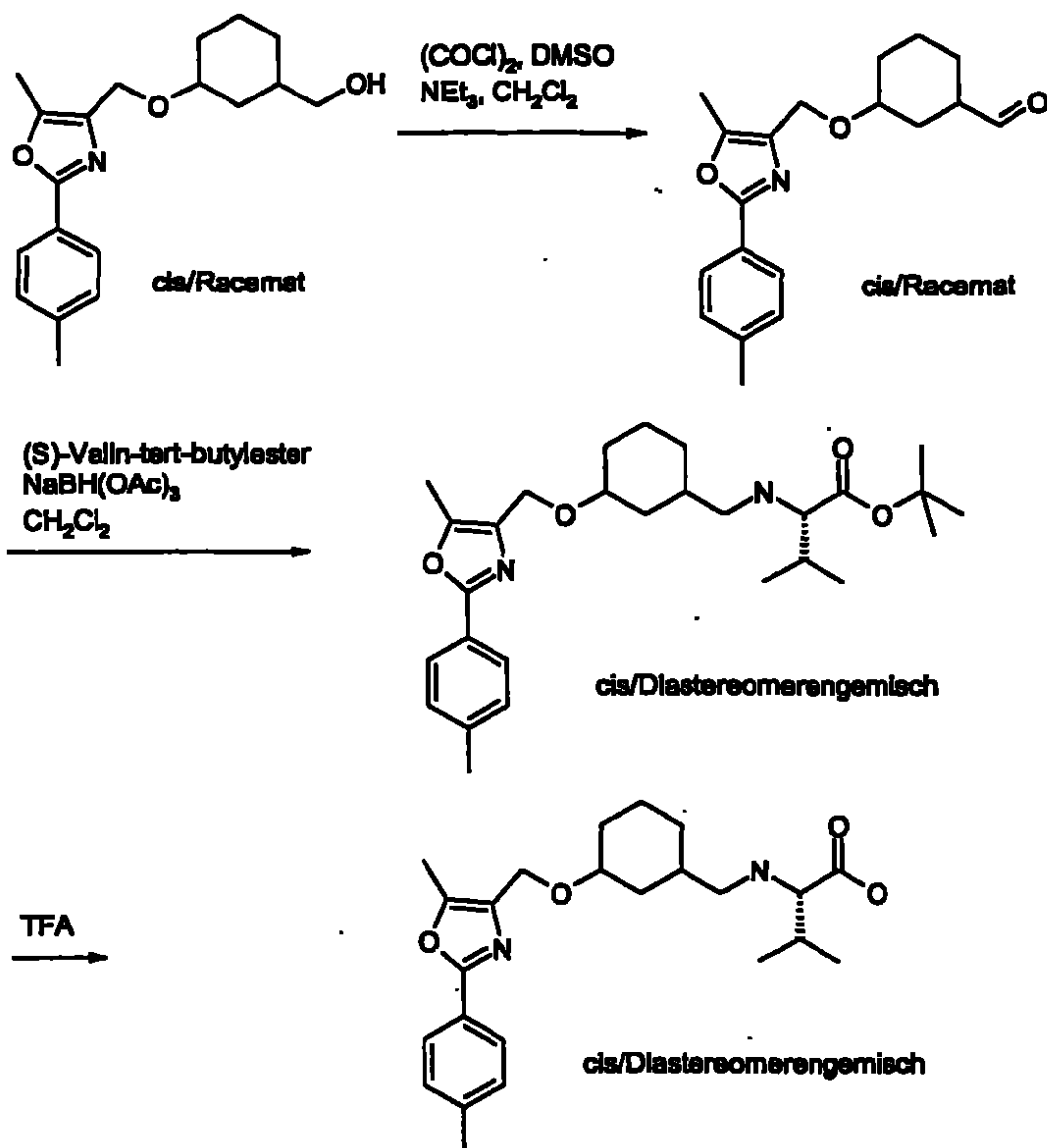
Beispiel 41:

Analog zu Beispiel 37 erhält man aus 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-valeriansäure 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-valeriansäure als Diastereomerengemisch. C₂₄H₃₃NO₆S (463,60), MS(ESI): 464,14 (MH⁺).

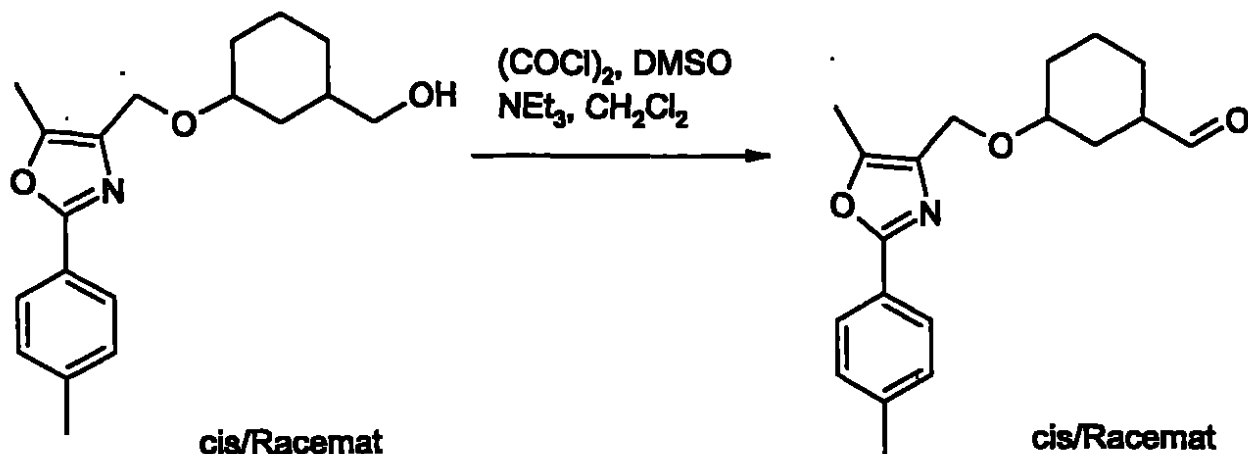


15 Beispiel 42:

(S)-3-Methyl-2-[(1-methoxy-4-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxazol-5-yl)methyl]-cyclohexylmethylsulfonyl]-amino}-buttersäure

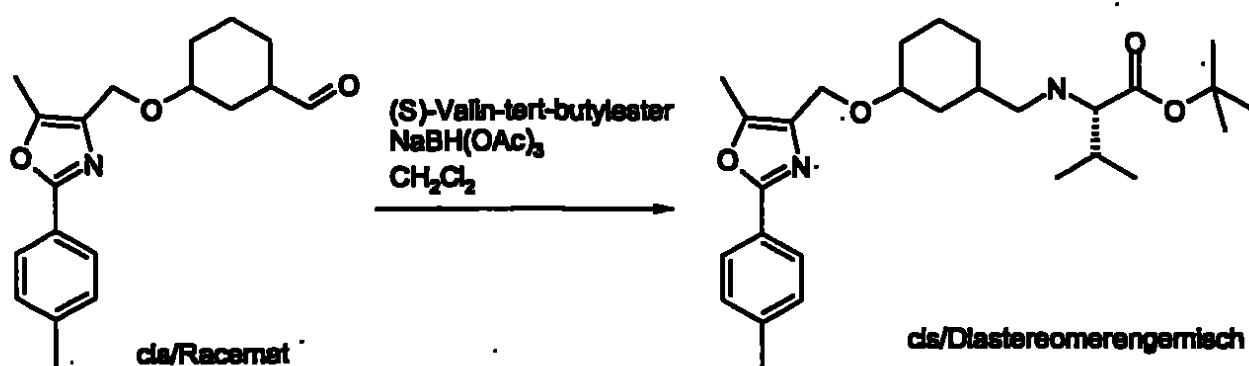


cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd



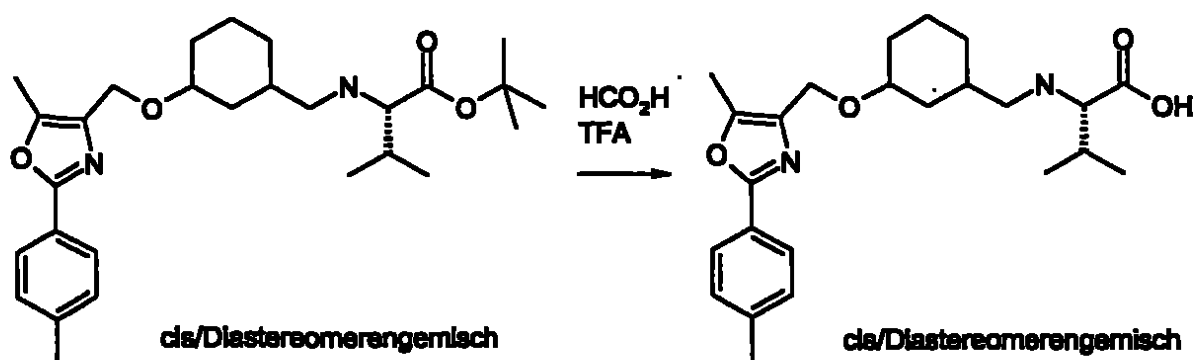
Zu 0,48 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan werden bei -78°C 0,89 ml DMSO in 1 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Nach 5 beendeter Zugabe wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 1,5 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethanol in 2 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur unter -78°C bleibt. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 3,2 ml NEt_3 zugetropft, das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf 0°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 10 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei 1,50 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd erhalten werden. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,40); LCMS (ESI): 314,15 (MH^+).

(S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester



- 511 mg cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd, 0,9 ml HOAc und 310 mg (S)-Valin-tert-butylester werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dann werden 500 mg Molsieb 4 Å zugegeben und die Suspension wird auf 0°C gekühlt. 414 mg Natriumtriacetoxymborhydrid werden portionsweise zugesetzt. Die Suspension wird 2 h bei 0°C gerührt, dann mit 3 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Jeweils 10 ml Wasser und Dichlormethan werden zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 760 mg (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester erhalten werden. C₂₈H₄₂N₂O₄ (470,66); MS (ESI): 471.50 (MH⁺).

- 15 (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure

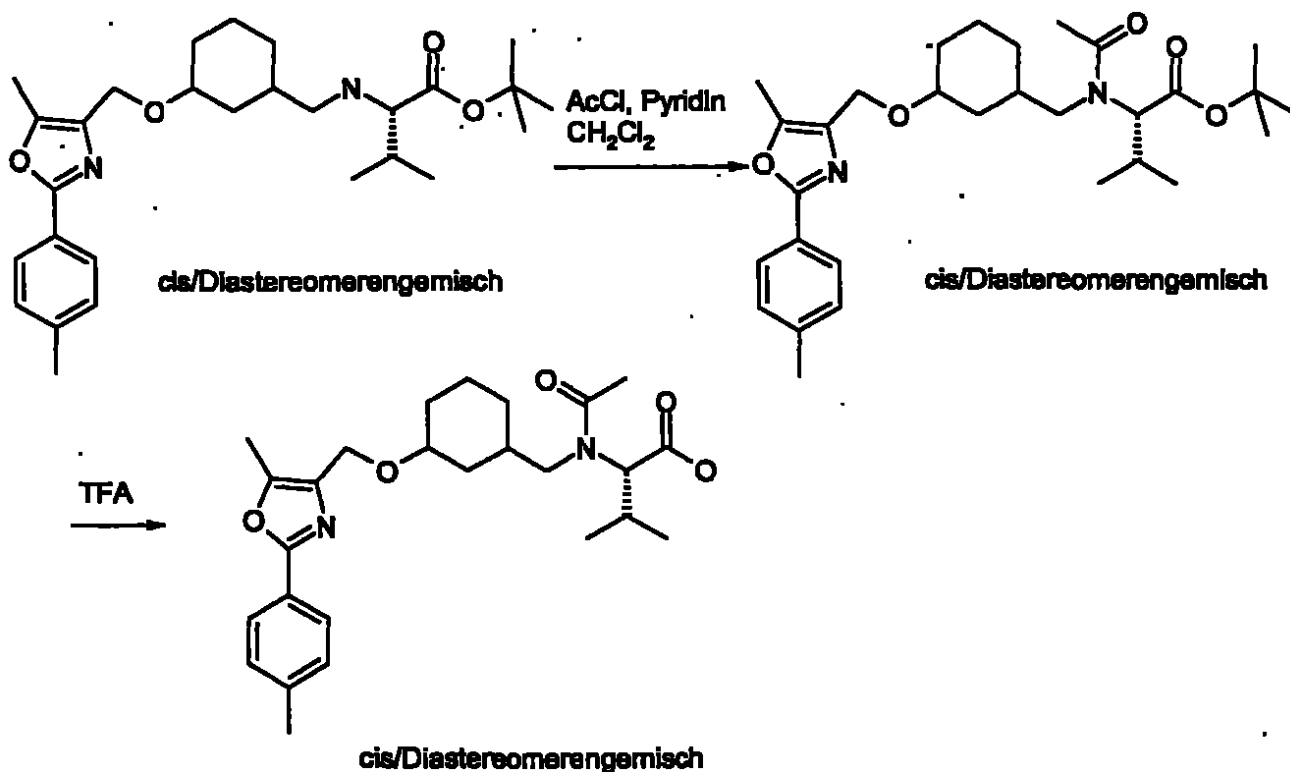


- 40 mg (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester werden in 1 ml Ameisensäure

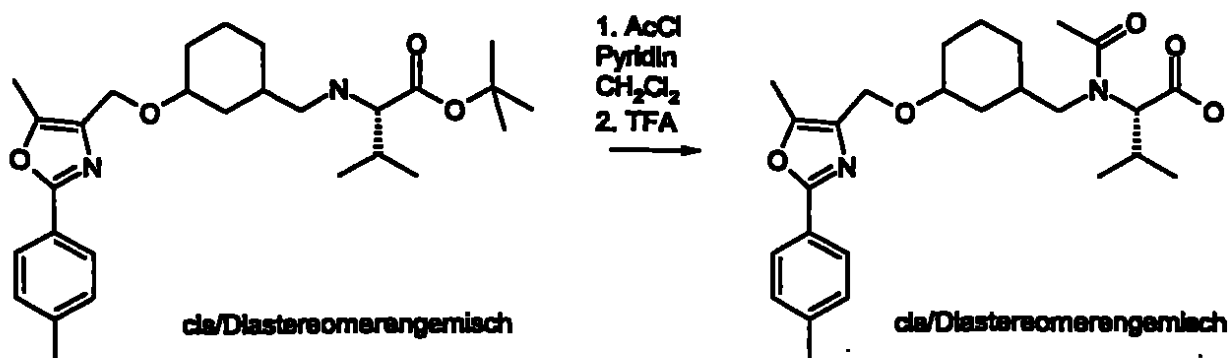
gelöst und mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 18 bei Raumtemperatur gerührt, dann vollständig eingengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 28,2 mg (S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure Trifluoressigsäuresalz als farbloser Feststoff erhalten werden. $C_{24}H_{34}N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ (414,55); MS(ES⁻): 413,28 ($M^+ - H$).

Beispiel 43:

(S)-2-{Acetyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-
10 methylbuttersäure



(S)-2-{Acetyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure



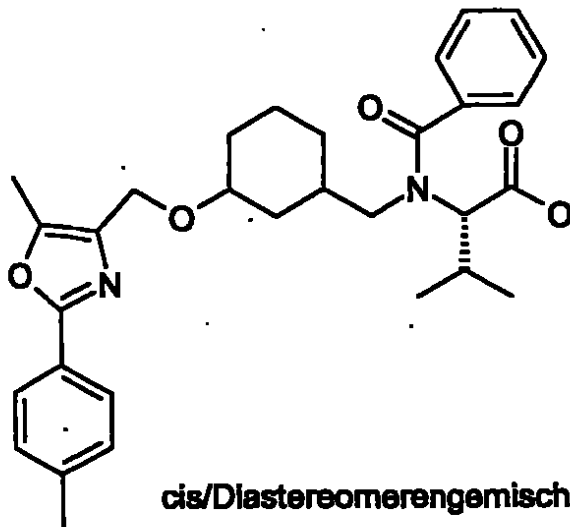
40 mg (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

5 cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester in 0,5 ml Dichlormethan wird n
mit 12 µl Acetylchlorid und 22 µl Pyridin versetzt und 18 h bei Raumtemperatur
geführt. Dann wird die Lösung mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die wäßrige
Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Phasen
werden über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 0,5 ml
10 Trifluoressigsäure aufgenommen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen
gelassen. Das Lösungsmittel wird vollständig abdestilliert, der Rückstand per HPLC
gereinigt, wobei 17 mg (S)-2-{Acetyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-
cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure erhalten werden. C₂₆H₃₆N₂O₅
(456,59); LCMS (ESI):457,36 (MH⁺).

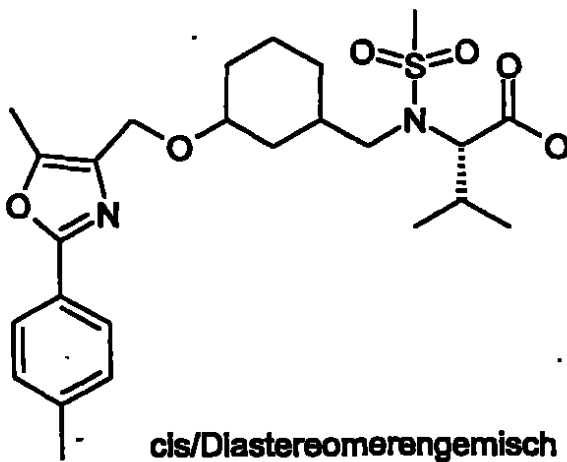
15

Beispiel 44:

Analog zu Beispiel 43 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-
20 4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester und Benzoylchlorid
(S)-2-{Benzoyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-
3-methylbuttersäure. C₃₁H₃₈N₂O₅ (518,29); LCMS (ESI):519,54 (MH⁺).

**Beispiel 45:**

5 Analog zu Beispiel 43 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Methylsulfonylchlorid (S)-2-{Methylsulfonyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure. C₂₅H₃₆N₂O₆S (492,23); LCMS (ESI): 493,26 (MH⁺).

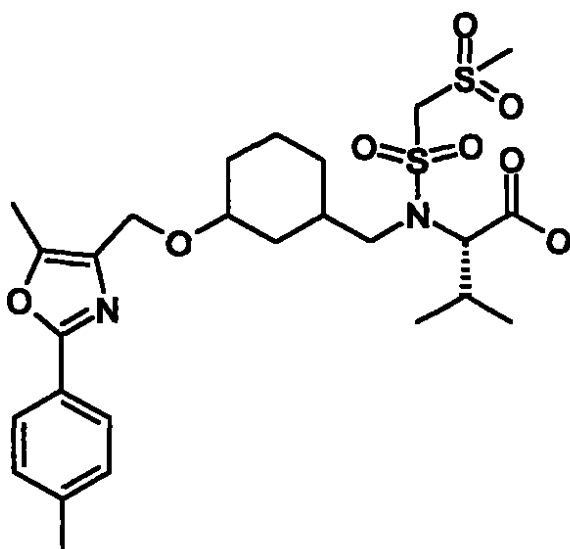


10

Beispiel 46:

Analog zu Beispiel 43 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und
 15 Methylsulfonylchlorid in Triethylamin (S)-2-{Methylsulfonylmethylsulfonyl-[cis-3-(5-

methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure.
 C₂₆H₃₈N₂O₈S₂ (570,21); LCMS (ES⁻): 569,23 (M⁺-H).

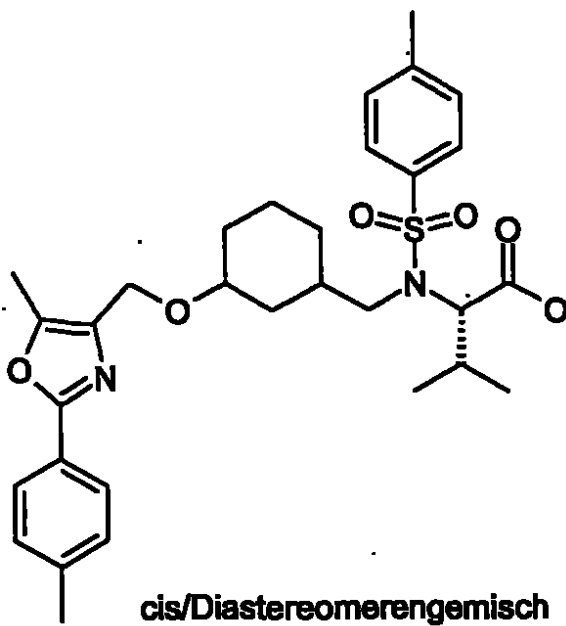


cis/Diastereomerengemisch

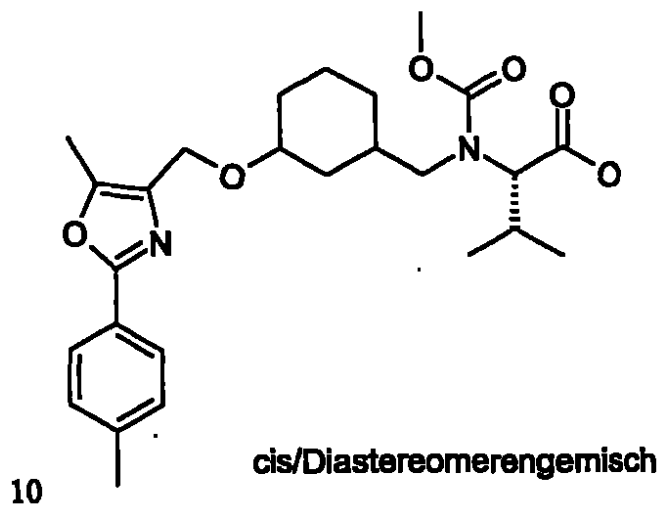
5

Beispiel 47:

Analog zu Beispiel 43 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester und p-Toluolsulfonylchlorid (S)-2-[p-Toluolsulfonyl-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure. C₃₁H₄₀N₂O₆S (568,26);
 10 LCMS (ESI): 569,35 (MH⁺).

**Beispiel 48:**

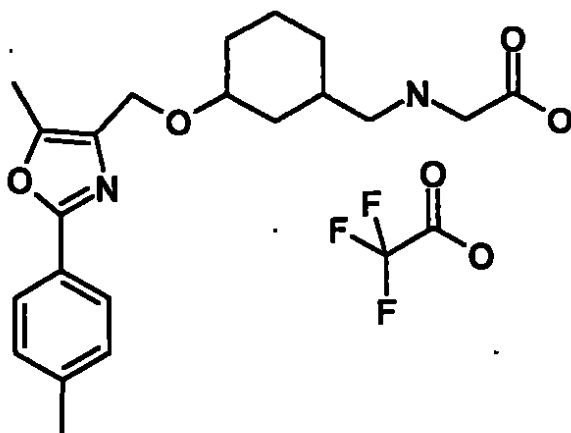
5 Analog zu Beispiel 43 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Chlorameisensäuremethylester (S)-2-{Methoxycarbonyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure. C₂₆H₃₆N₂O₆ (472,26), LCMS (ESI): 473,37 (MH⁺).



Beispiel 49:

Analog zu Beispiel 42 erhält man aus cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd und Glycinisopropylester-Hydrochlorid 2-[(cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-essigsäure Trifluoressigsäuresalz.

5 C₂₁H₂₈N₂O₄ (486,49), MS (ESI): 487 (MH⁺).

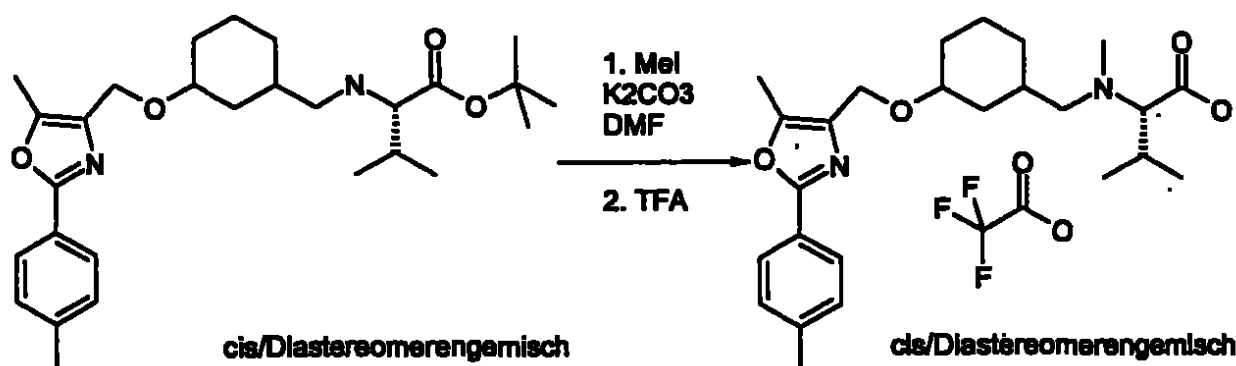


cis/Racemat

Beispiel 50:

(S)-2-{Methyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-methylbuttersäure Trifluoressigsäuresalz

10



cis/Diastereomerengemisch

cis/Diastereomerengemisch

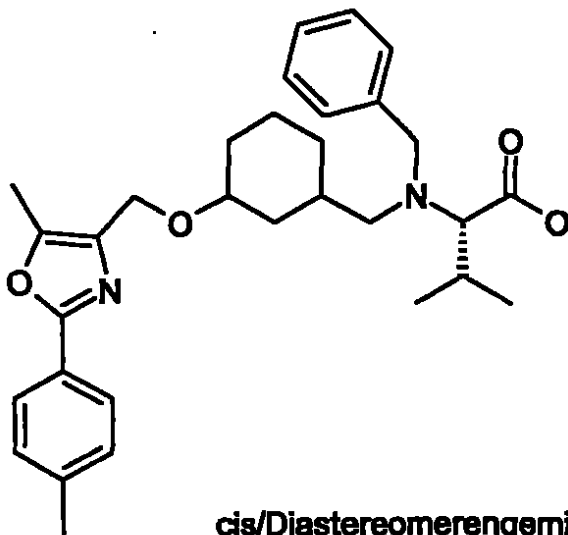
40 mg (S)-3-Methyl-2-[(cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-buttersäure-tert-butylester (s. Beispiel 42) werden in 0,5 ml DMF mit 60 mg Methyliodid und 12 mg Kaliumcarbonat versetzt und bei RT über

15 Nacht gerührt. Zur Reaktionslösung wird 1 ml TFA zugesetzt und die Mischung 1 h weitergerührt. Die Lösung wird per präparativer HPLC gereinigt, wobei 6,4 mg (S)-2-{Methyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-3-

methylbuttersäure Trifluoressigsäuresalz erhalten werden. C₂₅H₃₆N₂O₄ (542,60); MS (ESI): 543 (MH⁺).

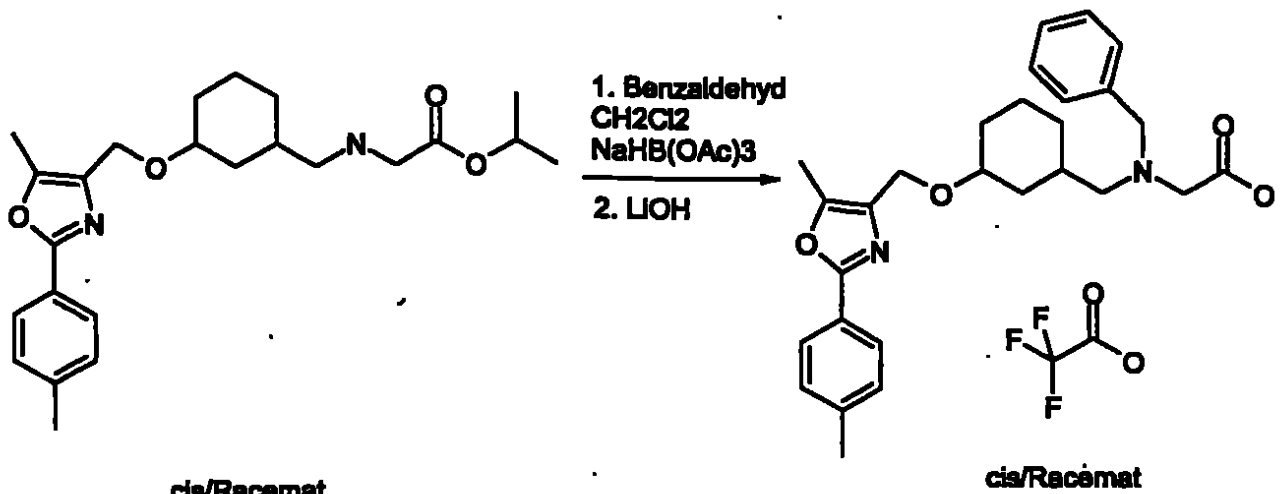
Beispiel 51:

5 Analog zu Beispiel 50 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Benzylbromid (S)-2-[Benzyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure Trifluoressigsäuresalz. C₃₁H₄₀N₂O₄ (618,70), MS(ESI): 619 (MH⁺).



Beispiel 52:

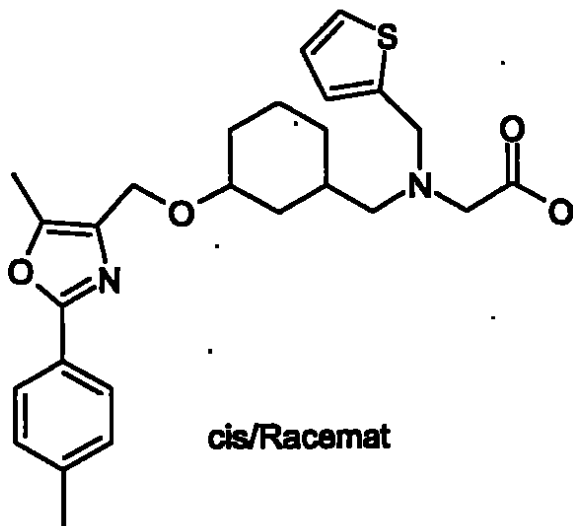
15 2-[Benzyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäure



120 mg 2-[[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäureisopropylester werden in 1,5 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 62 mg Benzaldehyd, einer Spatelspitze MgSO_4 und 68 mg Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 0,7 ml Methanol und 0,23 ml Wasser gelöst, mit 20 mg LiOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand per präparativer HPLC gereinigt, wobei 15 mg 2-[[Benzyl-10 [cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäure erhalten werden. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (462,59); MS(ESI): 463 (MH^+).

Beispiel 53:

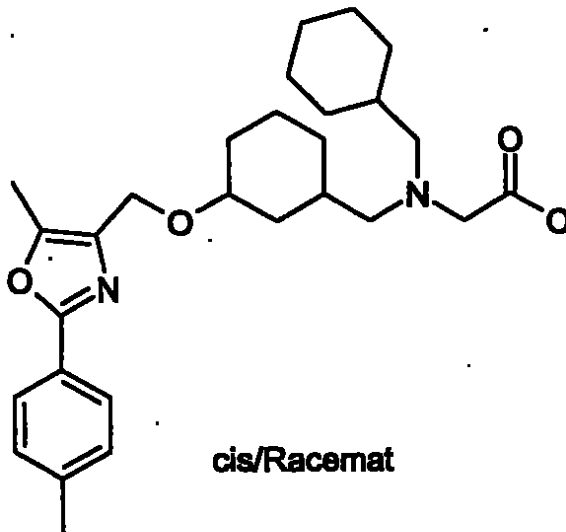
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus mg 2-[[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäureisopropylester und Thiophen-2-carbaldehyd 2-[[2-Thienylmethyl]-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäure Trifluoressigsäuresalz. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (468,62), MS(ESI): 469 (MH^+).



cis/Racemat

Beispiel 54:

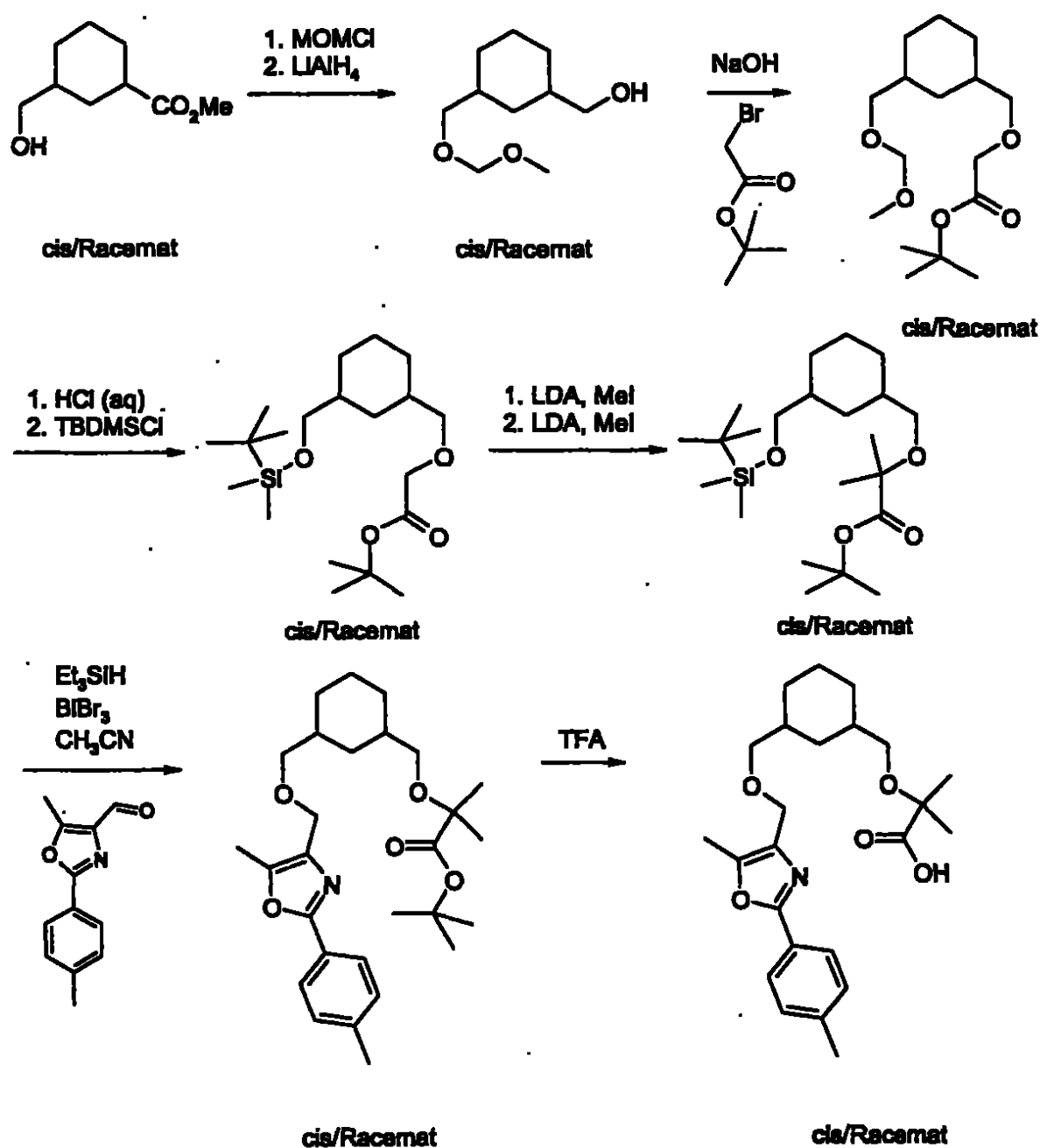
Analog zu Beispiel 52 erhält man aus mg 2-[[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-essigsäureisopropylester und Cyclohexancarbaldehyd 2-{Cyclohexylmethyl-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz. C₂₈H₄₀N₂O₄ (468,64), MS(ESI): 469 (MH⁺).



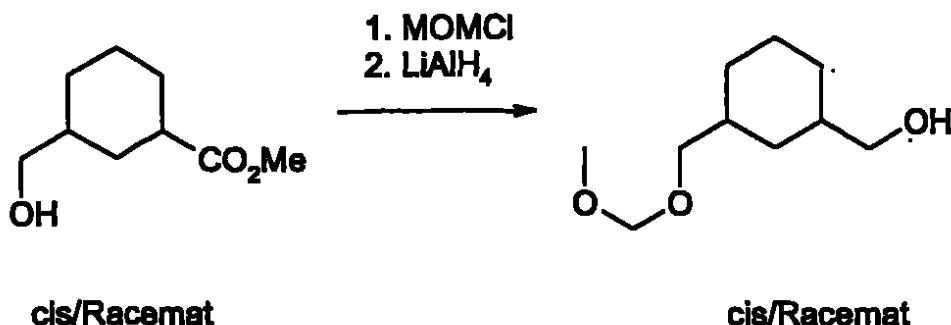
cis/Racemat

Beispiel 55:

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:

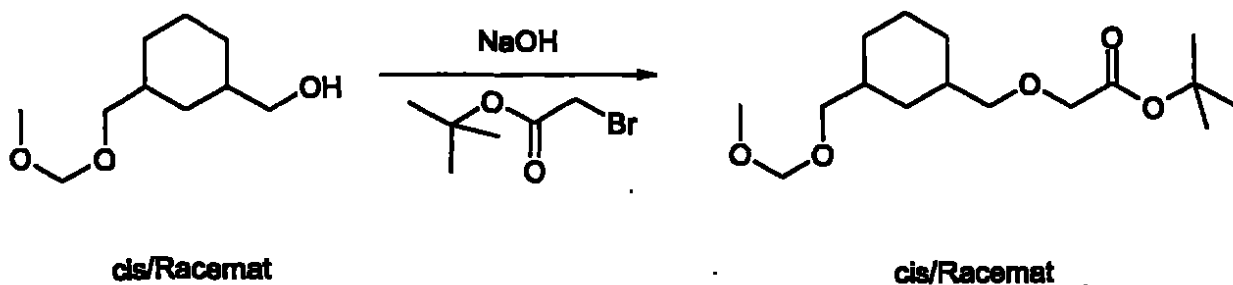


(cis-3-Methoxymethoxymethylcyclohexylmethyl)-methanol:



1,70g g cis-3-Hydroxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester werden in 20 ml
5 Dichlormethan gelöst und mit 1,60 g Methoxymethylchlorid und 2,60 g
Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird
mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung und 50 ml Wasser versetzt, die organische Phase
wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten
organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man
10 erhält 2,0 g cis-3-Methoxymethoxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester als
gelbes Öl. Dieses wird in 50 ml Diethylether gelöst und mit 350 mg LiAlH₄ versetzt und
bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h werden bei 0°C 5 ml Ethylacetat, 40 ml Methyl-
tert-butylether und 3 g MgSO₄ zugegeben. Anschließend werden 15 ml 10N KOH
zugetropft. Die Suspension wird 3 h gerührt, über Celite filtriert, und das Filtrat
15 eingeeengt, wobei 1,65 g (cis-3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol als
farbloses Öl erhalten werden. C₁₀H₂₀O₃ (188,27), MS(ESI): 189,2 (MH⁺).

[cis-3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester:



1,65 g (cis-3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol und 5,1 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 20 ml Toluol gelöst und mit 1,50 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 20 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird 6 h bei 10 °C gerührt, dann wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 → 2/1) werden 2,23 g [cis-3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten. C₁₆H₃₀O₅ (302,41), MS(ESI): 320,30 (M+NH₄⁺).

[cis-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester:



15

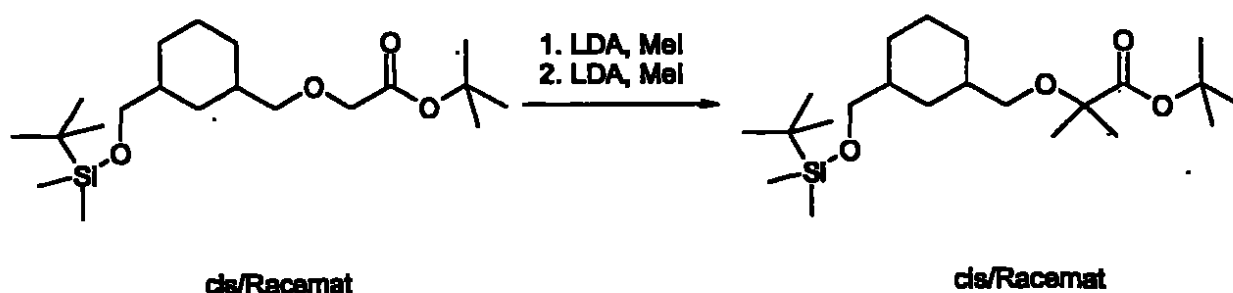
cis/Racemat

cis/Racemat

1,9 g [cis-3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ml konz. HCl versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether zugegeben, die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 3/1) werden 600 mg (cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten (DC(Heptan/Ethylacetat 2/1): R_f, Edukt = 0,68, R_f, Produkt = 0,18). 260 mg davon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 170 mg tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Dann wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, und 160 mg Imidazol werden

zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 15 h gerührt, dann mit 20 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhält 350 mg [cis-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester als farblores Öl. C₂₀H₄₀O₄Si (372,36); LCMS (ESI): 390,3 (M+NH₄⁺).

2-[cis-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester:



250 mg [cis-3-(tert-butylidimethylsilanyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C

15 (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M

Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml ges.

NH₄Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt.

20 Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in 10 ml abs.

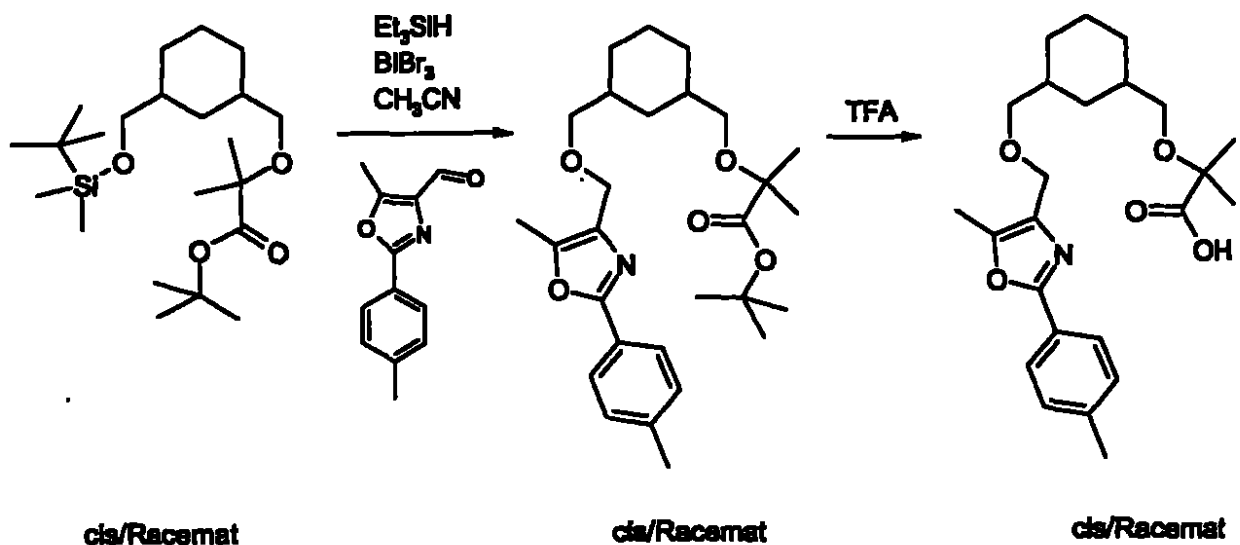
Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugetropft. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt

25 (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingengt. 220 mg 2-[cis-3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden als hellgelbes Öl erhalten. DC(Heptan/Ethylacetat 4/1): $R_{f,\text{Edukt}} = 0,66$, $R_{f,\text{Produkt}} = 0,80$.

5

2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:

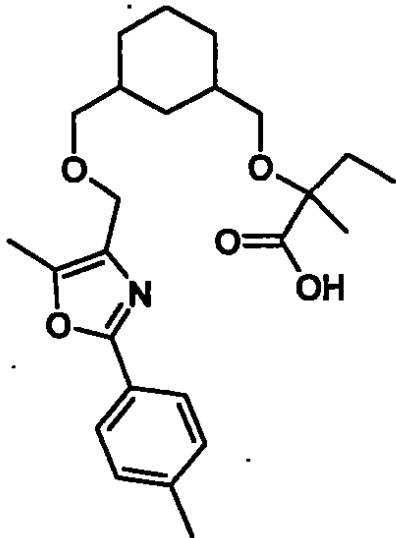


10

50 mg 2-[cis-3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden zu einer Mischung von 20 mg BiBr_3 und 30 mg HSiEt_3 in 0,5 ml Acetonitril gegeben. 38 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 0,2 ml Acetonitril werden zugegeben, und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene schwarze Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit 1 ml Trifluoressigsäure aufgenommen. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand per HPLC gereinigt. 3,4 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure werden als farbloses Öl erhalten. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (415,24); MS (ES⁻): 414,25 (M-H^+).

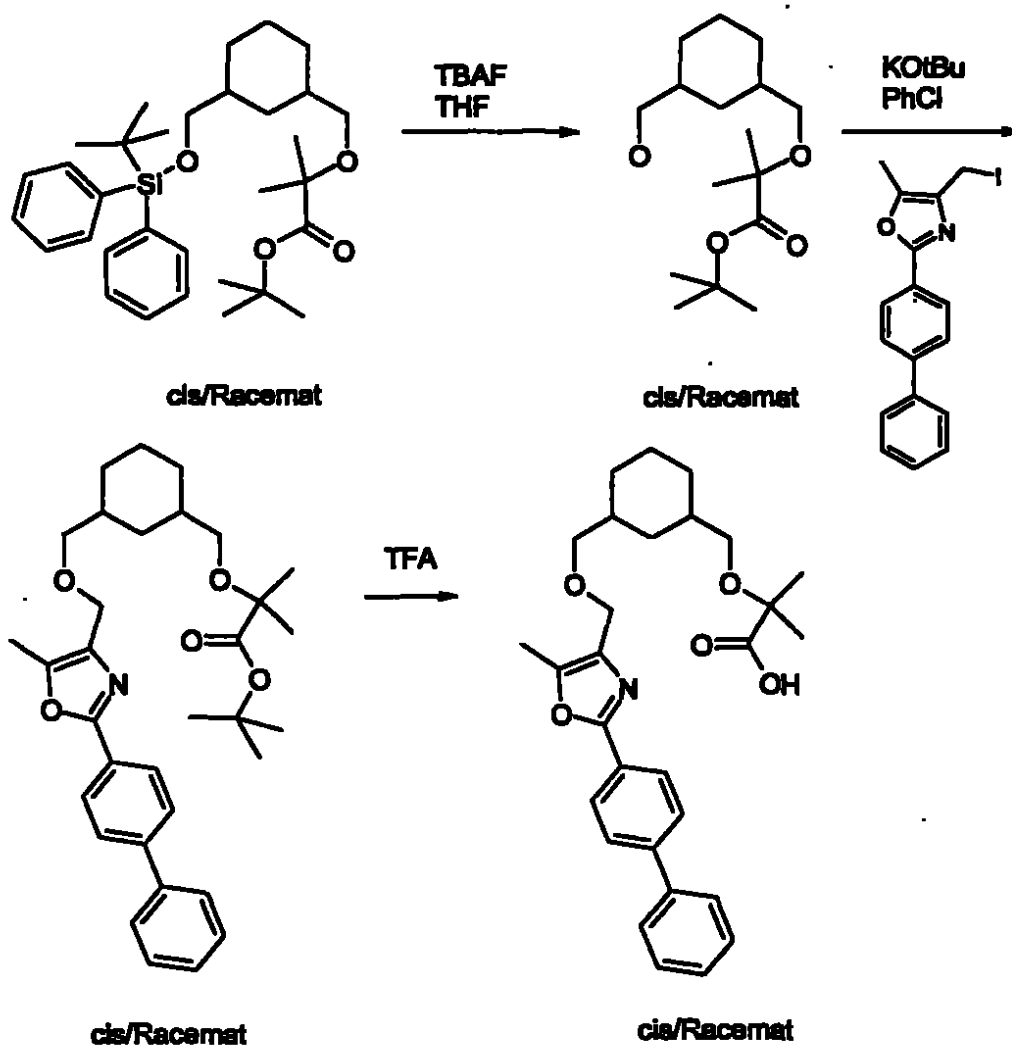
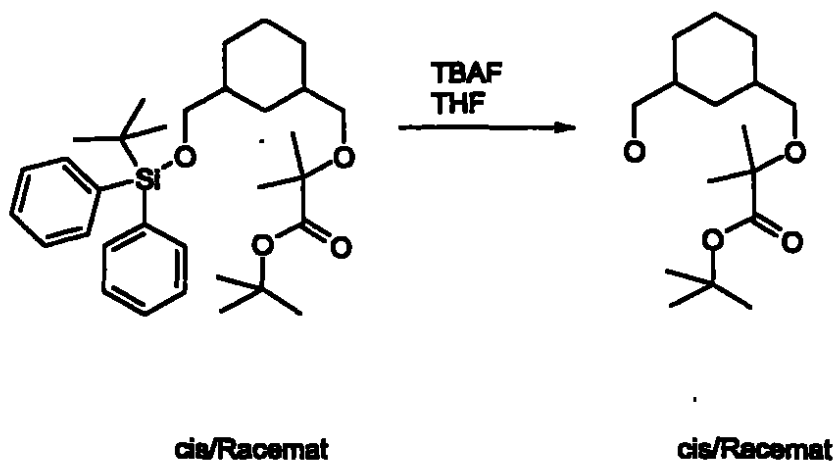
Beispiel 56:

Analog zu Beispiel 55 erhält man aus [cis-3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid, Ethyljodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd 2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-5-cyclohexylmethoxy]-2-methylbuttersäure. C₂₅H₃₅NO₅ (429,25); MS (ES⁻): 428,22 (M-H⁺).



cis/Diastereomerengemisch

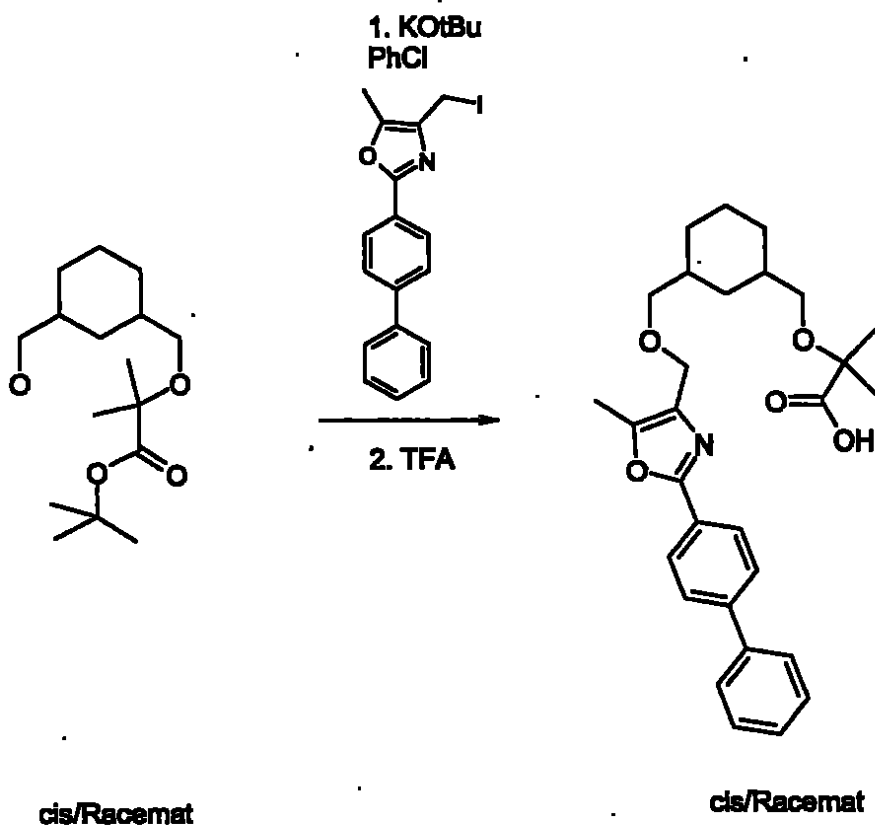
Beispiel 57:

2-[*cis*-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-*tert*-butylester

4,5 g 2-[cis-3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester (Synthese analog zu 2-[cis-3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester in Beispiel 55) werden in 85 ml THF gelöst und mit 2,24 g TBAF Trihydrat versetzt und bei 60°C 90 min gerührt. Wasser und MTBE werden zugesetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 1:1), wobei 1,45 g 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester erhalten werden. C₁₆H₃₀O₄ (286,42), MS(ESI): 287 (MH⁺).

10

2-[cis-3-(5-Methyl-2-(4-biphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure



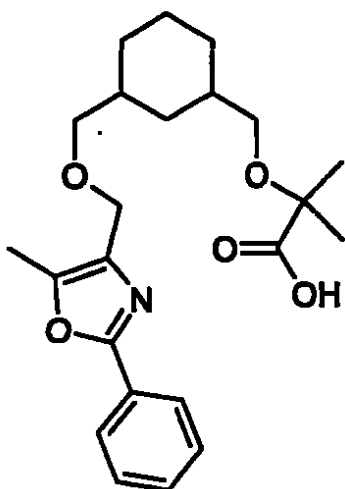
15 50 mg 2-[cis-3-hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 200 mg 5-Methyl-2-(4-biphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyliodid werden in 2 ml Chlorbenzol gelöst und mit 59 mg Kalium-tert-butylat versetzt. Die Suspension wird 24 bei RT gerührt, dann werden 2,5 ml TFA zugesetzt und die Lösung weitere 24 h bei

RT geführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand per präparativer HPLC gereinigt, wobei 20 mg 2-[cis-3-(5-Methyl-2-(4-biphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure erhalten werden. C₂₉H₃₅NO₅ (477,61), MS(ESI): 478 (MH⁺).

5

Beispiel 58:

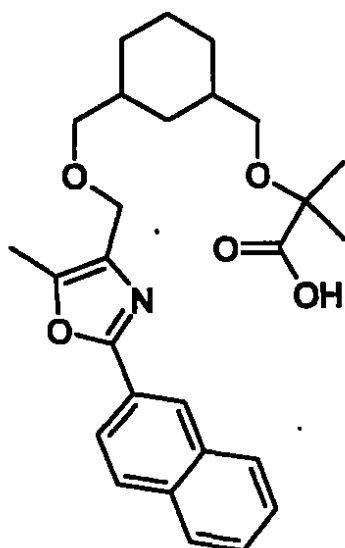
Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51); MS (ESI): 402 (MH⁺).



cis/Racemat

Beispiel 59:

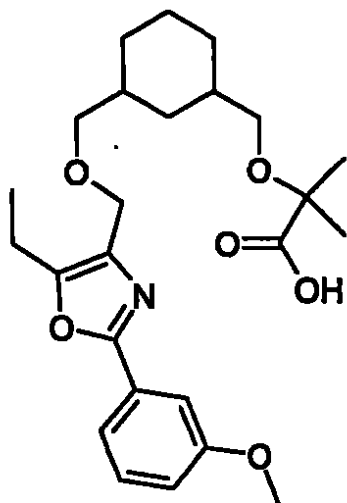
15 Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-naphthyl-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Methyl-2-naphthyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₇H₃₃NO₅ (451,57); MS (ESI): 458 (MH⁺).



cis/Racemat

Beispiel 60:

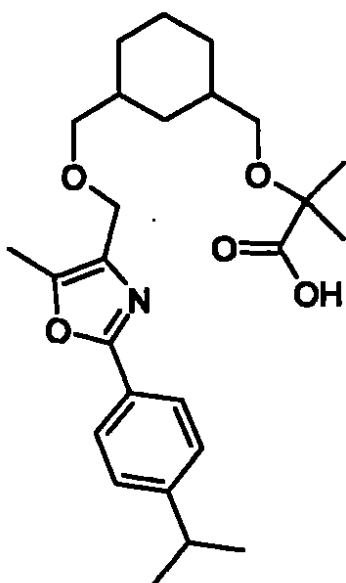
Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₅H₃₅NO₅ (445,56); MS (ESI): 446 (MH⁺).



cis/Racemat

Beispiel 61:

Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(4-isopropylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-(4-isopropylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₆H₃₇NO₅ (443,59); MS (ESI): 444 (MH⁺).

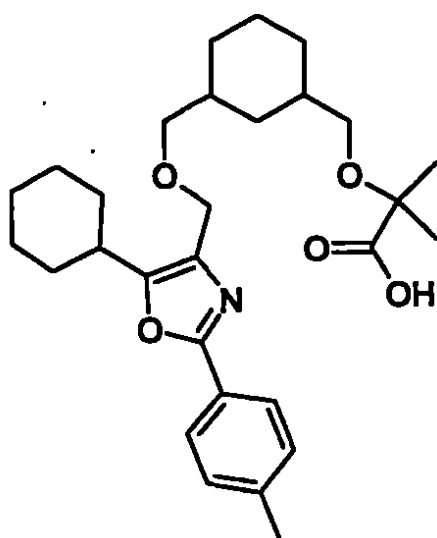


cis/Racemat

10 Beispiel 62:

Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₉H₄₁NO₅ (483,65); MS (ESI): 484 (MH⁺).

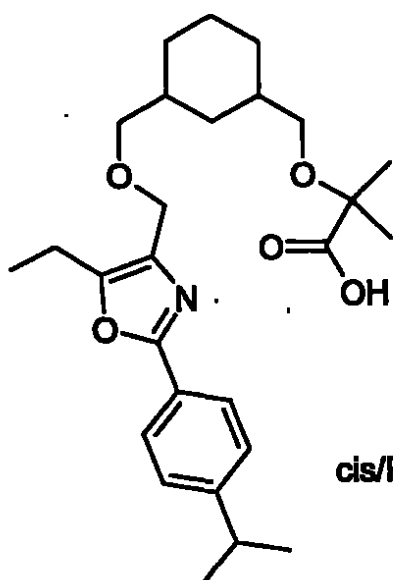
145



cis/Racemat

Beispiel 63:

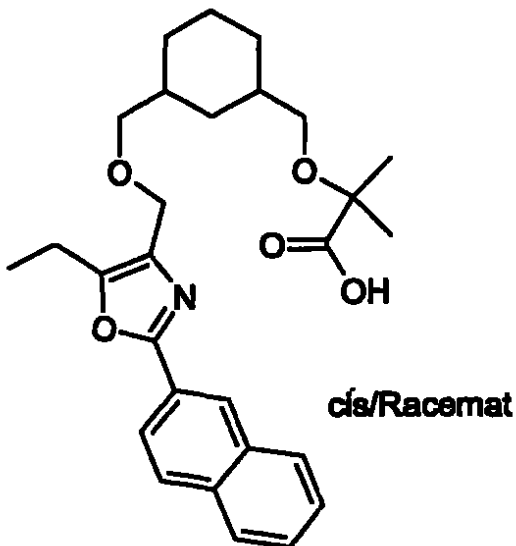
5 Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Ethyl-2-p-isopropyl-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-p-isopropyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₇H₃₉NO₅ (457,62); MS (ESI): 458 (MH⁺).



cis/Racemat

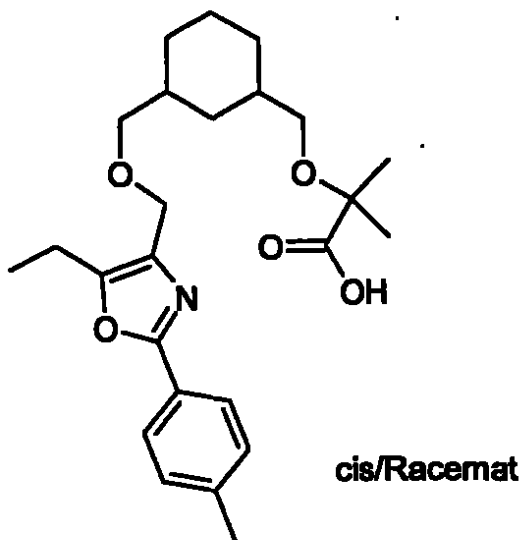
Beispiel 64:

Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Ethyl-2-(2-naphthyl)-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-(2-naphthyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₈H₃₅NO₅ (465,59); MS (ESI): 466 (MH⁺).

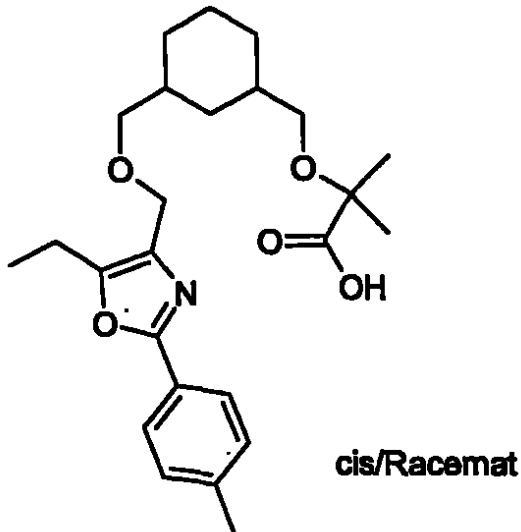
**10 Beispiel 65:**

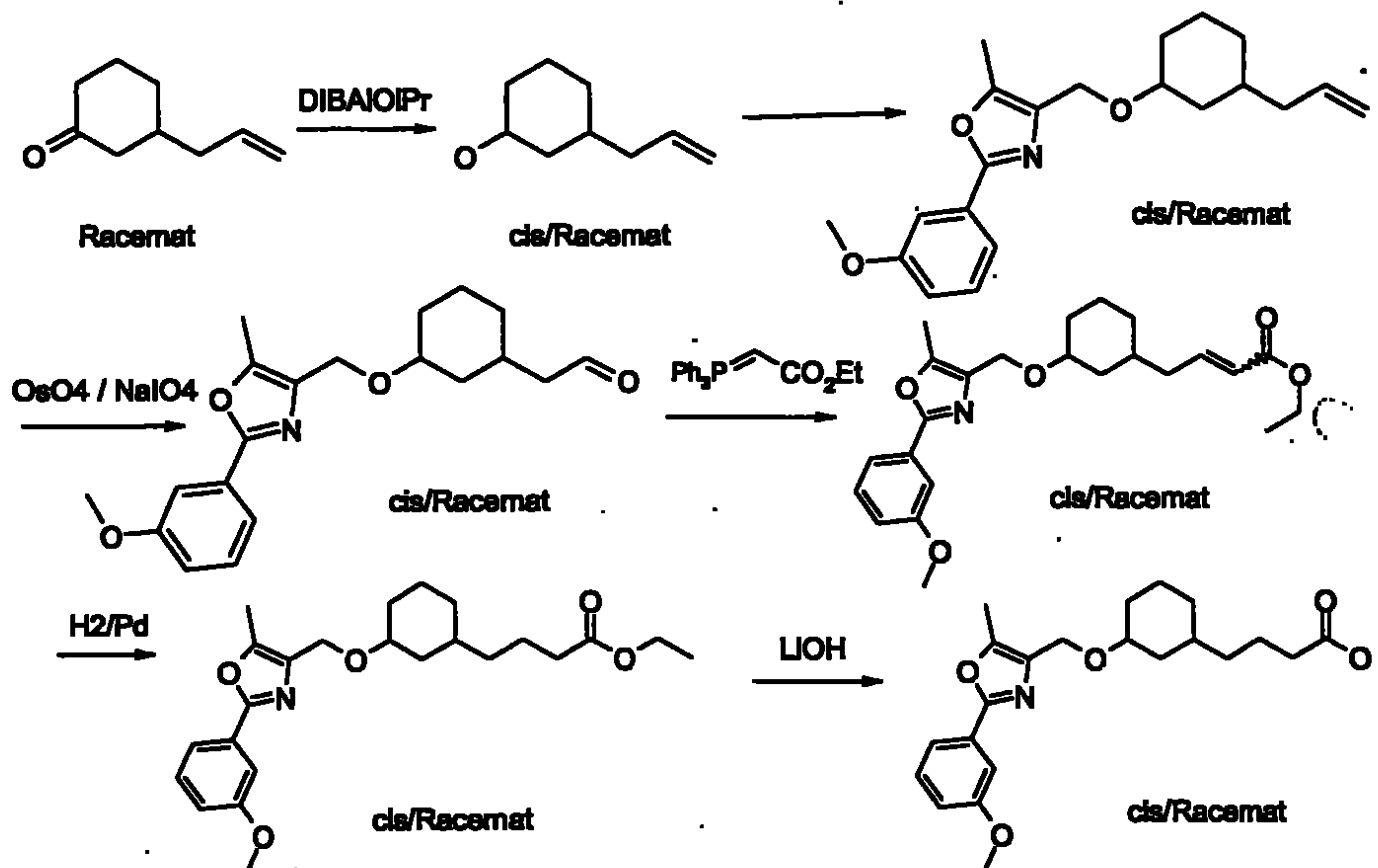
Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Ethyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₅H₃₅NO₅ (429,56); MS (ESI): 430 (MH⁺).

147

**Beispiel 66:**

5 Analog zu Beispiel 57 erhält man aus 2-[cis-3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Ethyl-2-(3-trifluormethyl)-oxazol-4-ylmethoxymethylchlorid 2-[cis-3-(5-Ethyl-2-(3-trifluormethyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure. C₂₆H₃₄F₃NO₅ (497,56); MS (ESI): 498 (MH⁺).



Beispiel 67:**4-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-buttersäure**

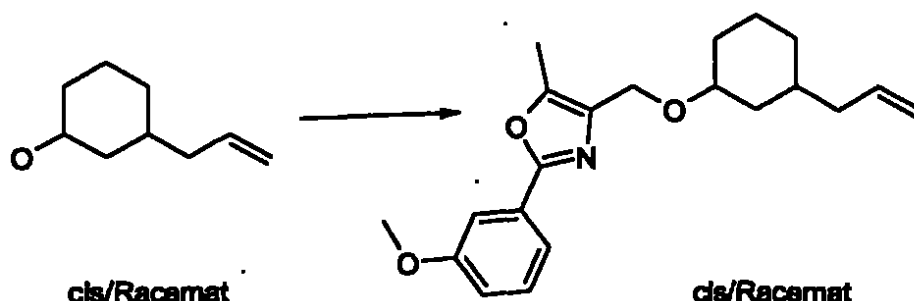
5

cis-3-Allyl-cyclohexanol**Racemat****cis/Racemat**

87 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumdiisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan werden in 100 ml Diethylether gelöst und bei 0°C mit 7 ml Isopropanol versetzt. Nach 10 beendeter Gasentwicklung werden 12.4 g cis-3-Allylcyclohexanon, gelöst in 50 ml Diethylether, zugegeben. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe 1M HCl abgelöscht, die wäßrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit 2N NaOH gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 15:1 $\Rightarrow$ 5:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol als Öl. C₉H₁₆O (140.23), MS(ESI): 141 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.22.

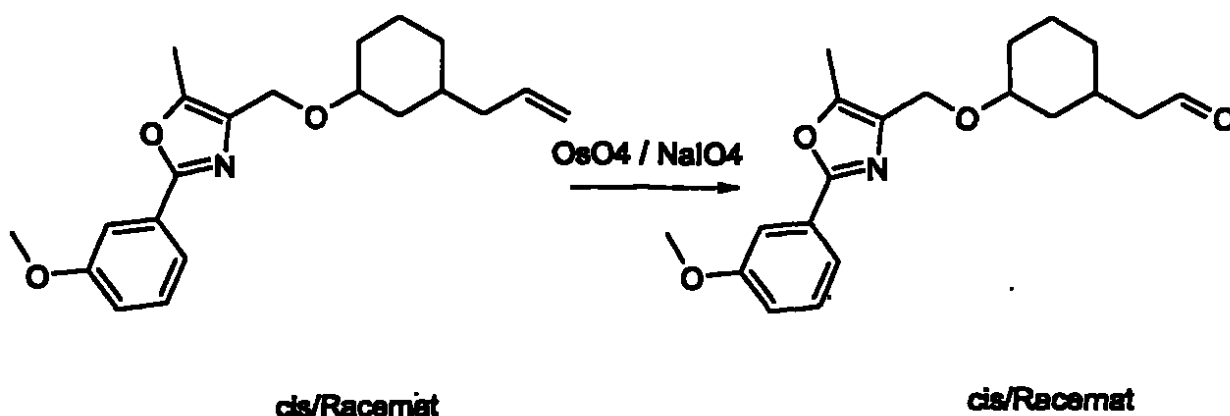
4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol



1.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit 770 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 4 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol gelöst in 20 ml Dimethylformamid zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 200 ml Methy-tert-butylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol als Öl. C₂₁H₂₇NO₃ (341.45), MS(ESI): 342 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.26.

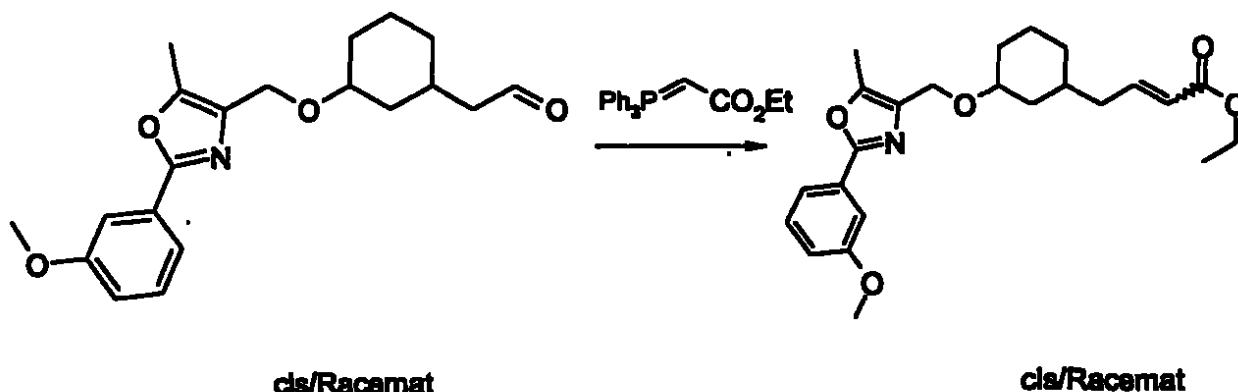
20 {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde

150



750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 1.4 g Natriumperiodat, gelöst in 20 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0°C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5Gewichts% 5 in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden wird 100 ml Methyl-tert-butyl-ether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 740 mg {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde als 10 gelbbraunes Öl. C₂₀H₂₅NO₄ (343.43), MS(ESI): 344 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.10.

4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester

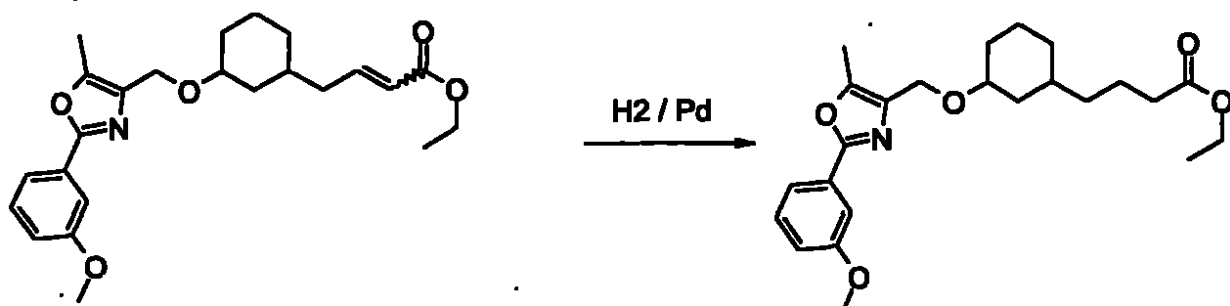


15

280 mg {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 370 mg (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäureethylester versetzt. Man rührt 3 Stunden bei

Raumtemperatur nach. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat=5:1 gereinigt. Man erhält 190 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester als Öl. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (413.52), MS(ESI): 414 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 2:1) = 0.30$.

4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester



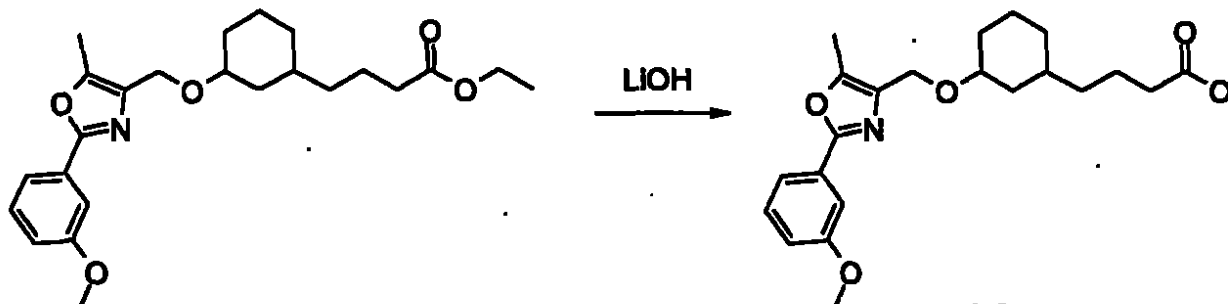
10

cis/Racemat

cis/Racemat

190 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Man erhält 110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester als Öl. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (415.53), MS(ESI): 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure



20

cis/Racemat

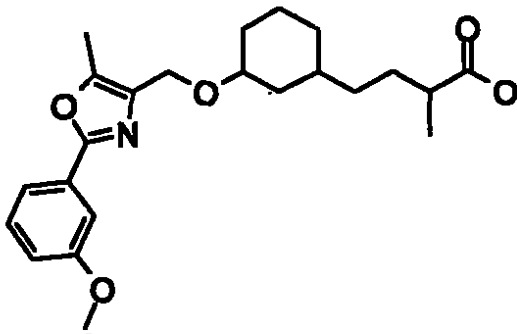
cis/Racemat

110 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäureethylester werden in 5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 2:1 gelöst und mit 20 mg Lithiumhydroxid versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach. Durch Zugabe von 1N HCl wird das Gemisch angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 24 mg 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure als Lyophilisat. C₂₂H₂₉NO₅ (387.48), MS(ESI): 388 (M+H⁺).

10

Beispiel 68:

Analog zu Beispiel 67 wurde aus {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde und 2-(Triphenylphosphoranylidene)-propionsäureethylester 4-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-2-methyl-buttersäure erhalten.



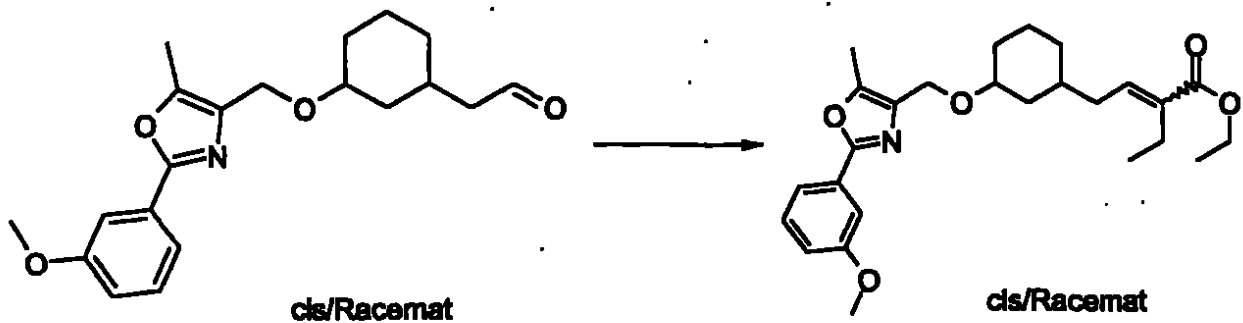
cis/Diastereomerenmischung

C₂₃H₃₁NO₅ (401.51), MS(ESI): 402 (M+H⁺).

20 Beispiel 69:

2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure

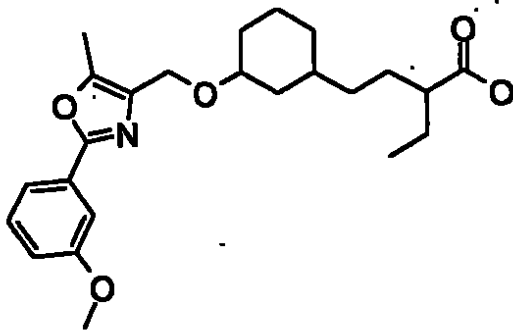
2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester



0.4 ml Triethylphosphonobutyrate werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.5 ml einer 2.5 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 1 Stunde bei -20°C nach, dann werden 386 mg (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde, gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt, es werden 0.5 ml Wasser zugegeben, der Rückstand mit Ethylacetat verdünnt, über 10 MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 750 mg 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester als Öl. C₂₆H₃₅NO₅ (441.57), MS(ESI): 442 (M+H⁺).

15

Analog zu Beispiel 67 wurde aus 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-but-2-ensäure-ethylester 2-Ethyl-4-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-buttersäure erhalten.

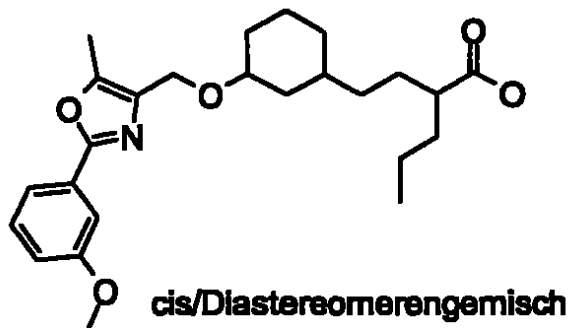


cis/Diastereomergemisch

20 C₂₄H₃₃NO₅ (415.53), MS(ESI): 416 (M+H⁺).

Beispiel 70:

Analog zu Beispiel 69 wurde aus {cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde und Triethylphosphonopentanoat 2-(2-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-pentansäure erhalten.



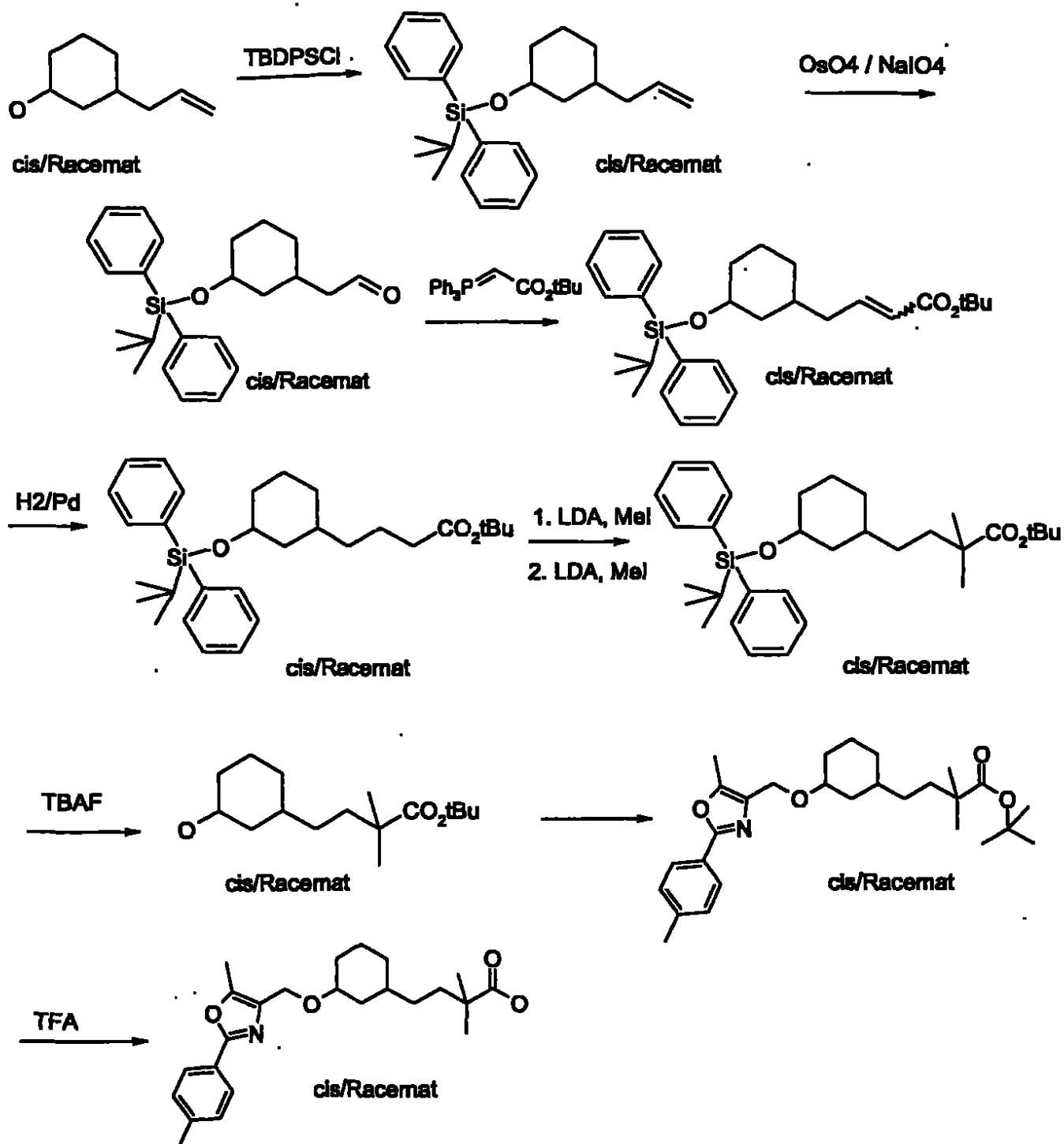
C₂₅H₃₅NO₅ (429.56), MS(ESI): 430 (M+H⁺).

10

Beispiel 71:

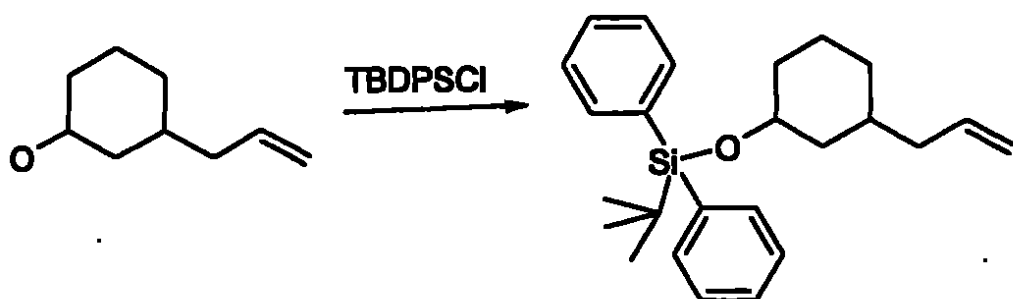
2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure

155



(*cis*-3-Allyl-cyclohexyloxy)-*tert*-butyl-diphenyl-silane

156

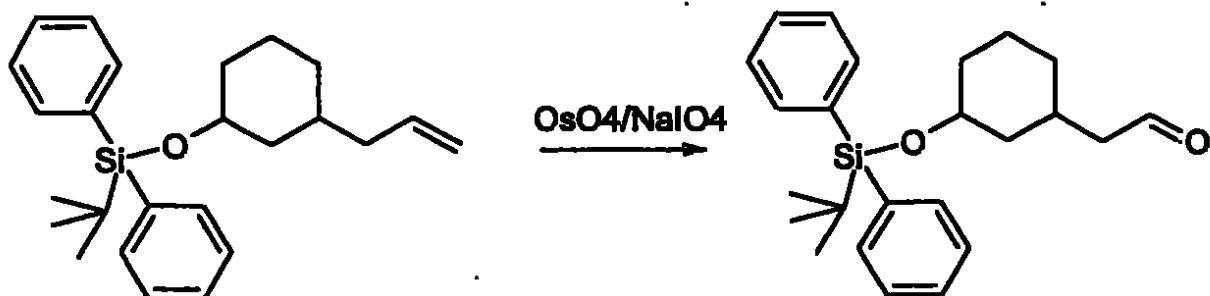


cis/Racemat

cis/Racemat

6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden mit 15 ml ter-Butyldiphenylsilylchlorid, 5g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 400 ml Methyl-tert-buthylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 20.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane als Öl. C₂₅H₃₄Osi (378.64), MS(ESI): 379 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.93.

10 [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde



cis/Racemat

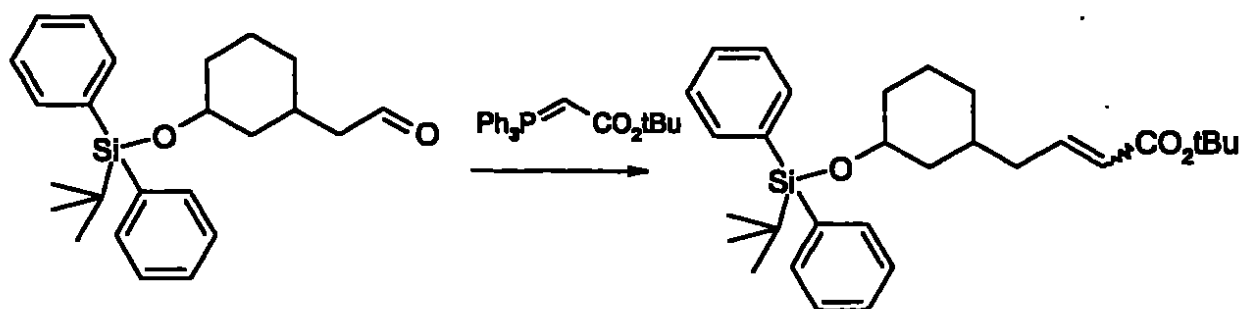
cis/Racemat

5.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane werden in 100 ml Diethylether gelöst und mit 9.4 g Natriumperiodat, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man gibt bei 0°C 15 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 5 Stunden werden weiter 5g Natriumperiodat zugegeben und nochmals 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 300 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische

Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde als gelbbraunes Öl. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ (380.61), $\text{MS}(\text{ESI})$: 381 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-Heptan}:\text{Ethylacetat} = 5:1) = 0.44$.

5

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester



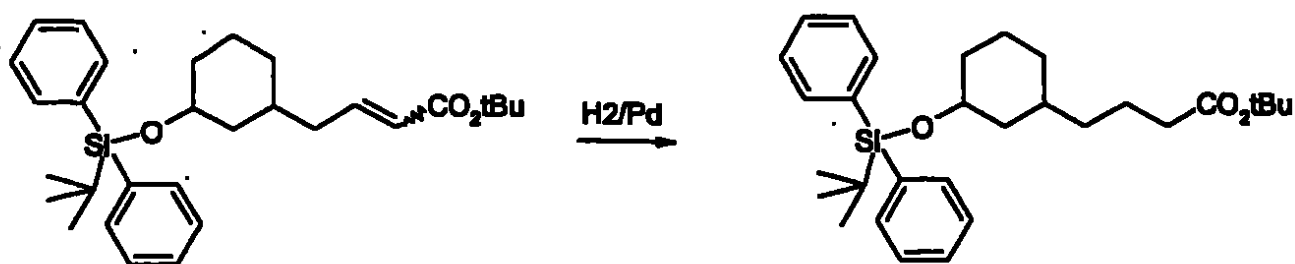
cis/Racemat

cis/Racemat

3.4 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 5g (Triphenylphosphoranylidene)-

- 10 essigsäuretert-butylester versetzt. Es wird 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat= 20:1 gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-
- 15 butylester als Öl. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ (478.75), $\text{MS}(\text{ESI})$: 479 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-Heptan}:\text{Ethylacetat} = 5:1) = 0.56$.

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester

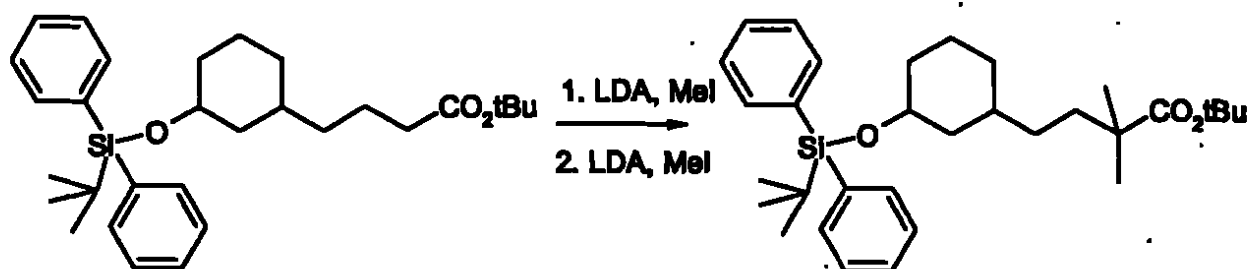


cis/Racemat

cis/Racemat

2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester werden in 35 ml Methanol gelöst und mit 200 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält 2.3 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester als Öl. C₃₀H₄₄O₃Si (480.75), MS(ESI): 481 (M+H⁺).

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



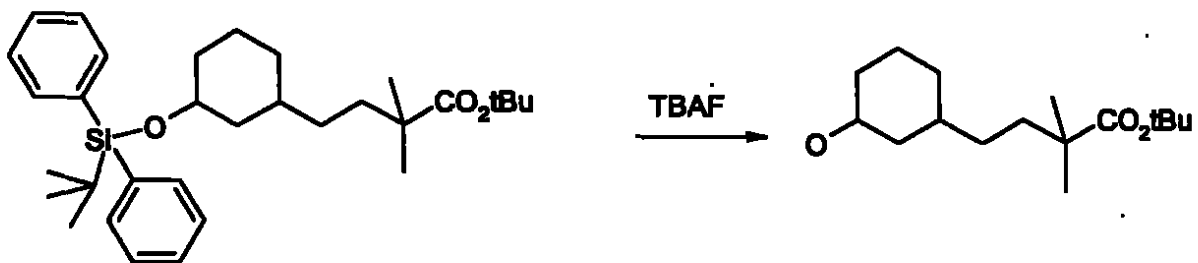
cis/Racemat

cis/Racemat

2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 3.1 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf -30 °C erwärmt und mit 1.6 ml Methyljodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält

2.1 g des Monomethylierten Produktes. Dieses Produkt wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 6 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und nach 10 Minuten bei 0°C mit 2.5 ml Methyljodid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 1.8 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ (508.82), $R_f(\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 5:1) = 0.49$.

4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



15

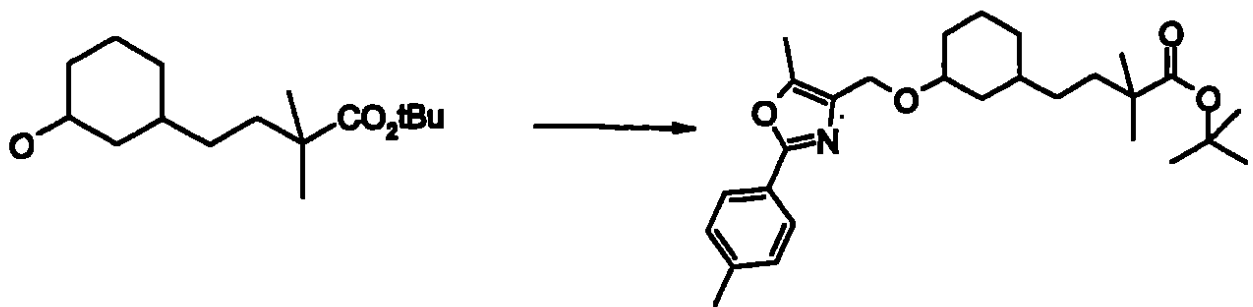
cis/Racemat

cis/Racemat

2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 8 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt bei 2 Stunden bei 60°C nach. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 20:1 $\Rightarrow$ 1:1 gereinigt. Man erhält 730 mg 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (270.42), $R_f(\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 5:1) = 0.22$.

2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester

25



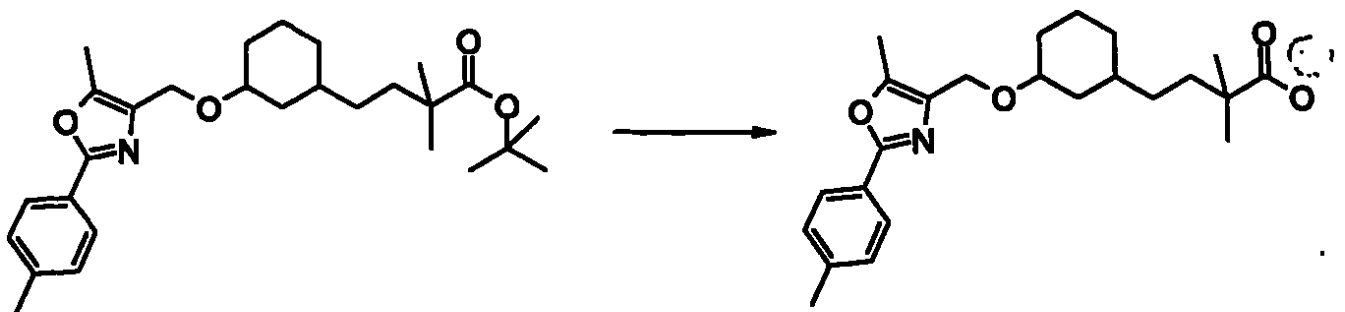
cis/Racemat

cis/Racemat

365 mg 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester werden zusammen mit 850 mg 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 110 mg Natriumhydrid (60%lg in Paraffin) versetzt.

- 5 Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird 100 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 330 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester als weißen Feststoff. $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ (455.64), MS(ESI): 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure



cis/Racemat

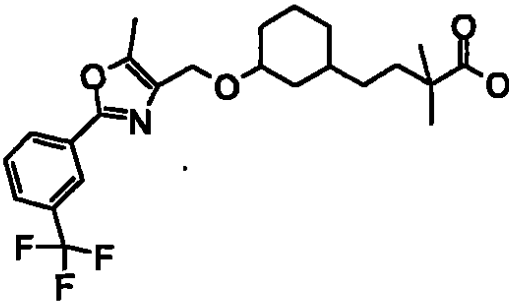
cis/Racemat

- 15 300 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 200 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 180 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-

(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure als Öl. C₂₄H₃₃NO₄ (399.53), MS(ESI): 400 (M+H⁺).

Beispiel 72:

5 Analog zu Beispiel 71 wurden aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol 2,2-Dimethyl-4-{3-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-butyric acid erhalten.



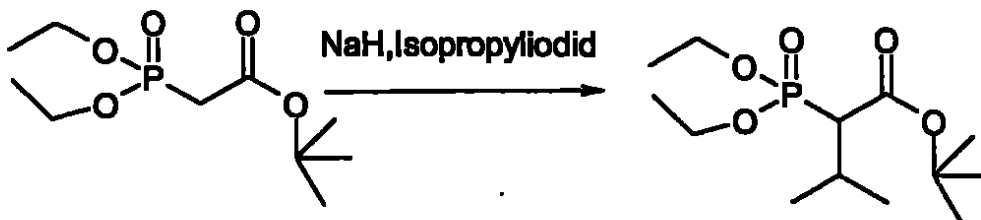
cis/Racemat

10 C₂₄H₃₀F₃NO₄ (453.50), MS(ESI): 454 (M+H⁺).

Beispiel 73:

3-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-butyric acid
15 acid

2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester

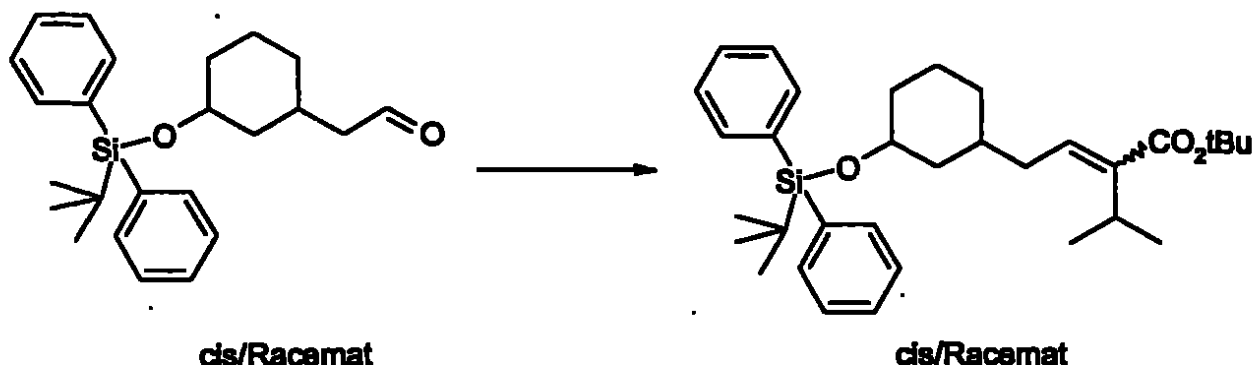


Racemat

5.5 ml tert-Butyl-diethylphosphonoacetat werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und 20 bei 0°C portionsweise mit 820 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt. Die

Suspension wird 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit 2.4 ml Isopropyljodid versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 ml Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 4.2 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C₁₃H₂₇O₅P (294.33), MS(ESI): 239 (M-C₄H₉+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.34.

10 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester

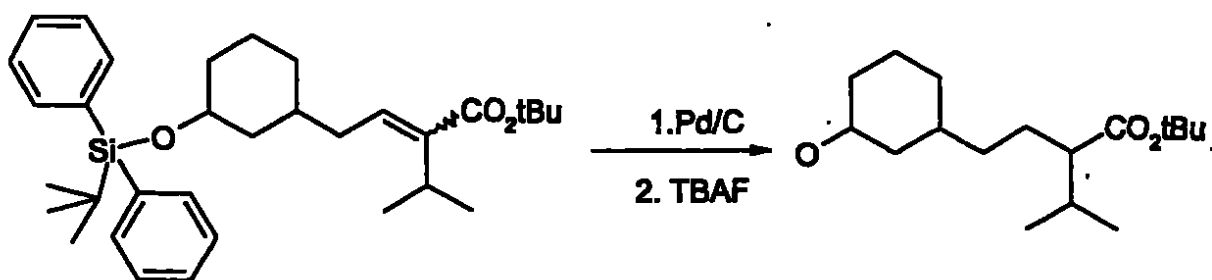


770 mg 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.73 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei -20°C werden 500 mg [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, zutropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 30:1 gereinigt. Man erhält 340 mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C₃₃H₄₈O₃Si (520.83), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.70.

25

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure

163

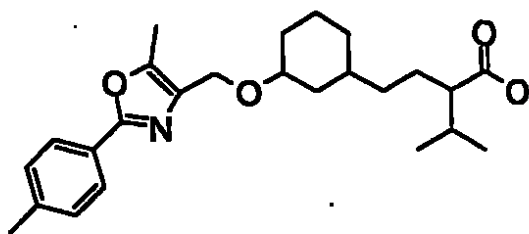


cis/Racemat

cis/Diastereomergemisch 1.5

g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester werden in 30 ml Ethylacetat gelöst und mit 200 mg Perlmant's Catalyst versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 2 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 => 10:1 gereinigt. Man erhält 400 mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure als Öl. C₁₇H₃₂O₃ (284.44), MS(ESI): 211 (M-C₄H₉O⁻), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 10:1) = 0.15.

Analog zu Beispiel 73 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 3-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)methoxy]-cyclohexyl]-ethyl-butyr-2-ensäure erhalten.

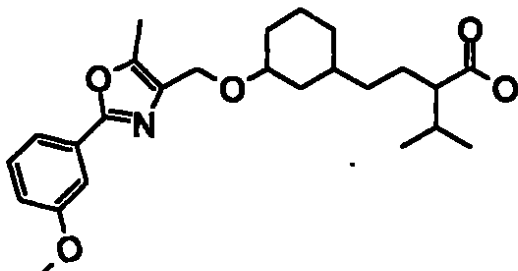


cis/Racemat

C₂₅H₃₅NO₄ (413.56), MS(ESI): 414 (M+H⁺).

Beispiel 74:

Analog zu Beispiel 73 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 2-(2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-3-methyl-buttersäure erhalten.



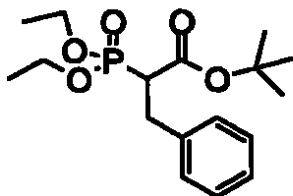
cis/Diastereomerengemisch

C₂₅H₃₅NO₅ (429.56), MS(ESI): 430 (M+H⁺).

10 Beispiel 75:

2-Benzyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure

Analog zu Beispiel 73 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat und Benzylbromid 15 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester erhalten.

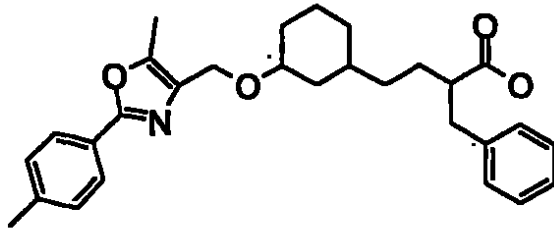


cis/Racemat

C₁₇H₂₇O₅P (342.38), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.53.

Analog zu Beispiel 73 wurde aus 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und 4-

Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol-2-Benzyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure erhalten.



cis/Diastereomerengemisch

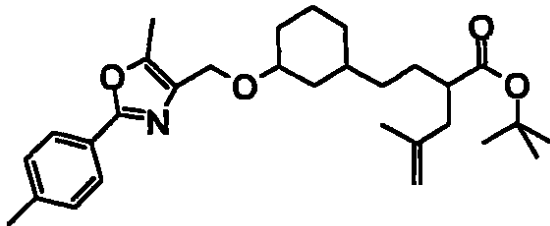
C₂₉H₃₅NO₄ (461.61), MS(ESI): 462 (M+H⁺).

5

Beispiel 76:

4-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pentansäure

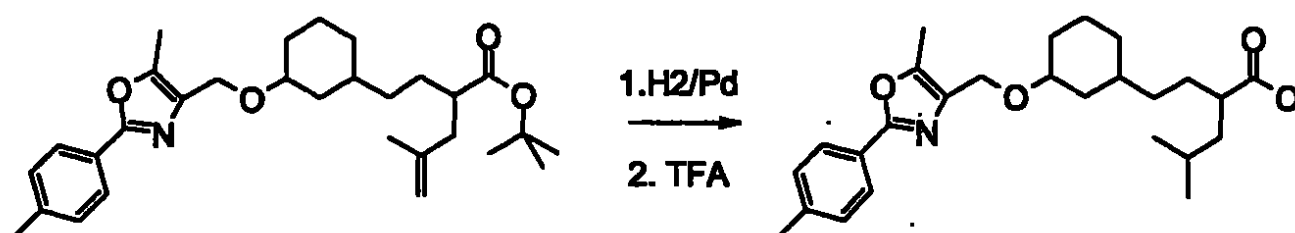
10 Analog zu Beispiel 73 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester, 3-Bromo-2-methyl-propene und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol-4-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pent-4-ensäure-tert-butylester erhalten.



cis/Diastereomerengemisch

15 C₃₀H₄₃NO₄ (481.68), MS(ESI): 482 (M+H⁺).

4-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pentansäure



cis/Diastereomerengemisch

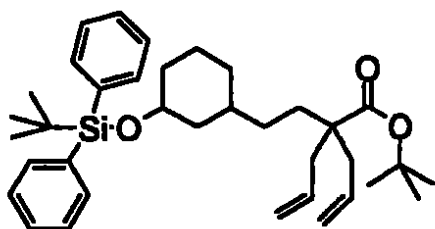
cis/Diastereomerengemisch

500 mg 4-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 50 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 100 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 100 mg 4-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pentansäure als Öl. C₂₆H₃₇NO₄ (427.59), MS(ESI): 428 (M+H⁺).

Beispiel 77:

2-{2-[cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl}-2-propyl-pentansäure

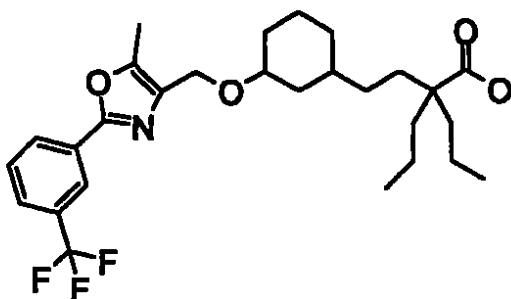
Analog zu Beispiel 71 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester und Allylbromid 2-Allyl-2-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pent-4-ensäure-tert-butylester erhalten.



20 cis/Racemat

C₃₆H₅₂O₃Si (560.90), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.60.

Analog zu Beispiel 71 und Beispiel 76 wurde aus 2-Allyl-2-{2-[cis-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pent-4-ensäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol 2-(2-{cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-5 oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-2-propyl-pentansäure erhalten.



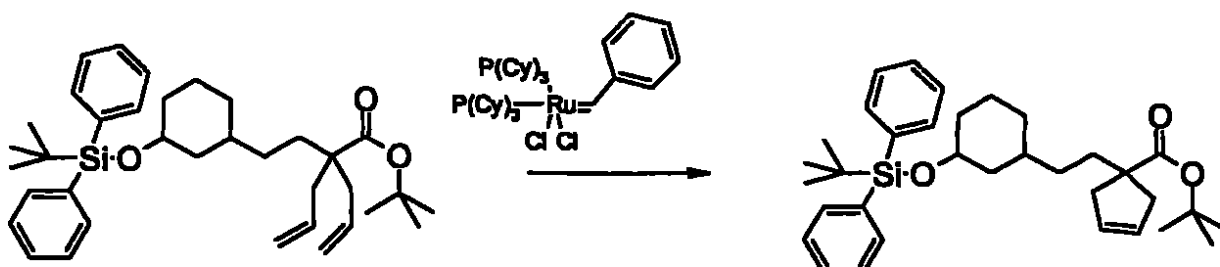
cis/Racemat

C₂₈H₃₈F₃NO₄ (509.61), MS(ESI): 510 (M+H⁺).

Beispiel 78:

10 1-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-cyclopentancarbonsäure

1-{2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-ethyl}-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester



15

cis/Racemat

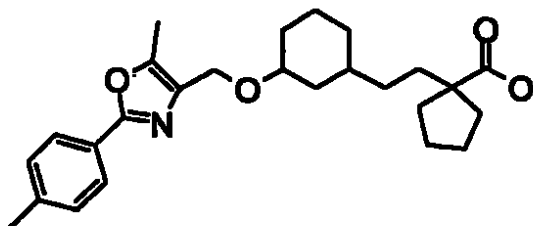
cis/Racemat

2

g 2-Allyl-2-{2-[cis-3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-ethyl}-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man leitet 5 Minuten Argon durch die Lösung hindurch. Dann wird 100 mg Grubbs Katalysator hinzugesetzt. Es wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 gereinigt. Man erhält 1.4 g 1-{2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-ethyl}-

cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester als Öl. $C_{34}H_{48}O_3Si$ (532.85), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.56.

Analog zu Beispiel 77 wurde aus 1-{2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-cyclohexyl]-ethyl}-cyclopent-3-enecarbonsäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 1-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-cyclopentancarbonsäure erhalten.



cis/Racemat

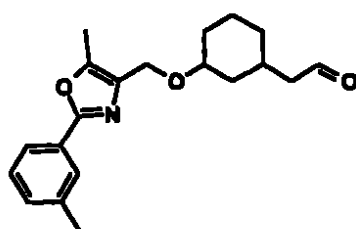
$C_{26}H_{35}NO_4$ (425.57), MS(ESI): 426 ($M+H^+$).

10

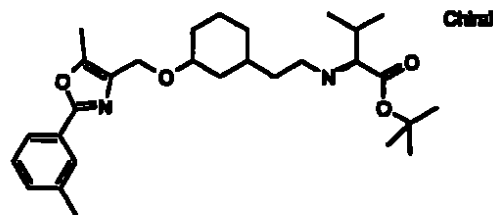
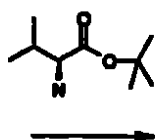
Beispiel 79:

2-(4-Methoxyphenoxy-carbonyl)-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-amino)-3-methyl-buttersäure

15

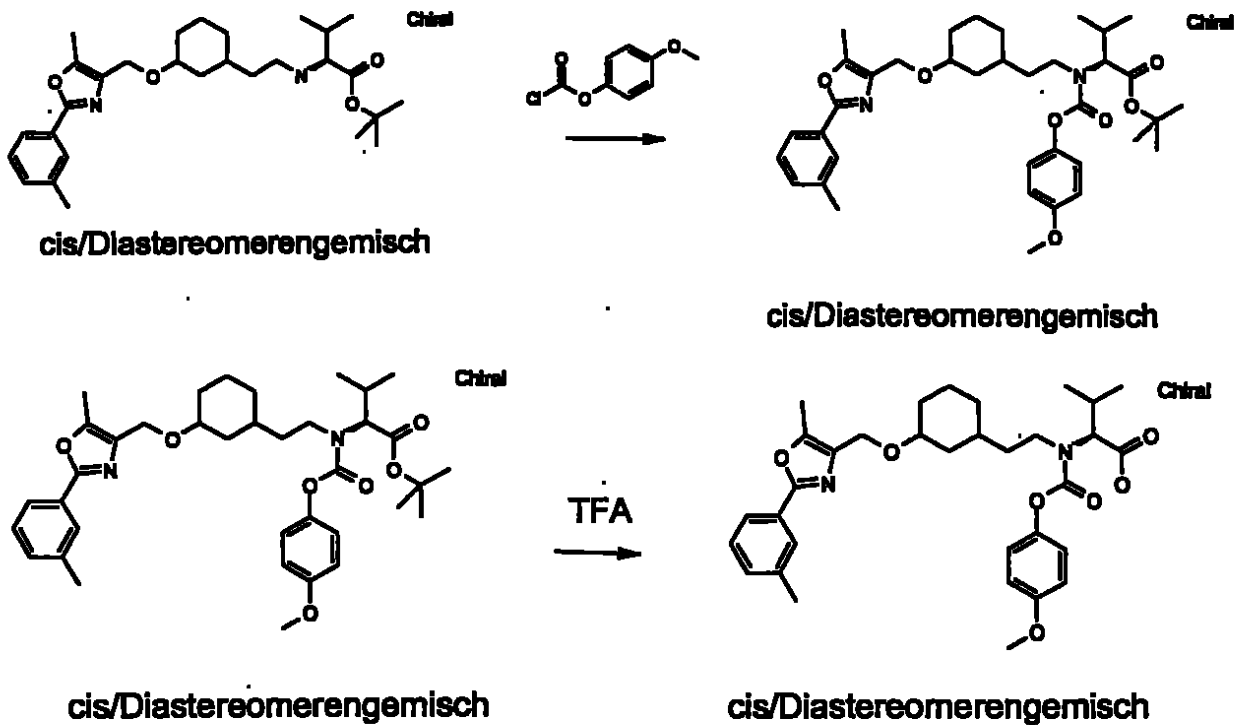


cis/Racemat

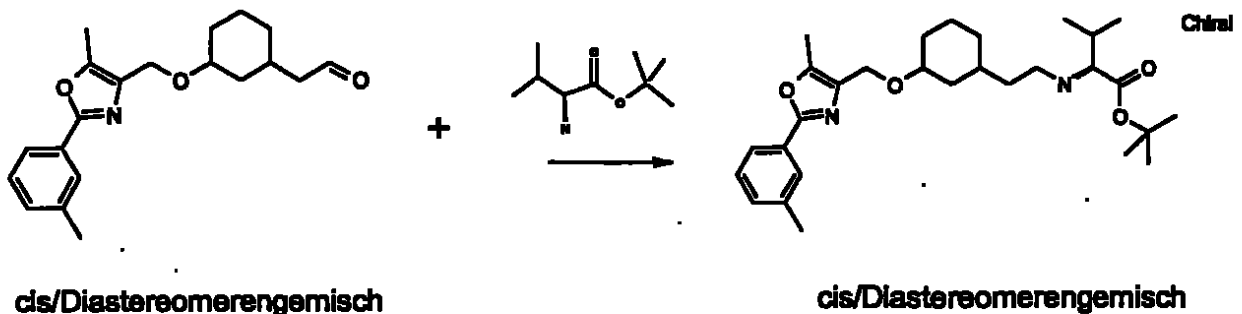


cis/Diastereomergemisch

169



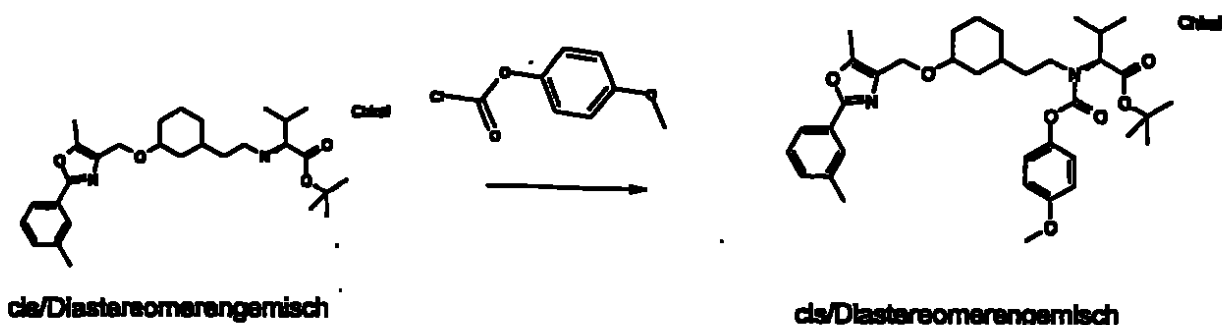
(S)-3-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-5 ethylamino}-buttersäure-tert-butylester



0,1g {cis-3-[2-(3-Methylphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyde (hergestellt nach dem Verfahren E4) werden in Methylenchlorid vorgelegt und eine Spatelspitze Magnesiumsulfat wird zugesetzt. Danach werden 64 mg Amin zugegeben, die Mischung auf 0°C gekühlt und mit 30 mg Natriumacetat versetzt und 30 min nachgerührt. 84 mg Natriumtriacetoxyborhydrid werden zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Man gibt 8 ml Wasser zur Reaktion und filtriert über eine Kieselgurkartusche, wäscht mit 50ml Methylenchlorid nach und entfernt das Lösungsmittel am Vakuum. Man erhält 0,13g (S)-3-Methyl-2-{2-

[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylamino)-butyric acid tert-butyl ester. C₂₉H₄₄N₂O₄ (484), MS (ESI): 485 (M+H).

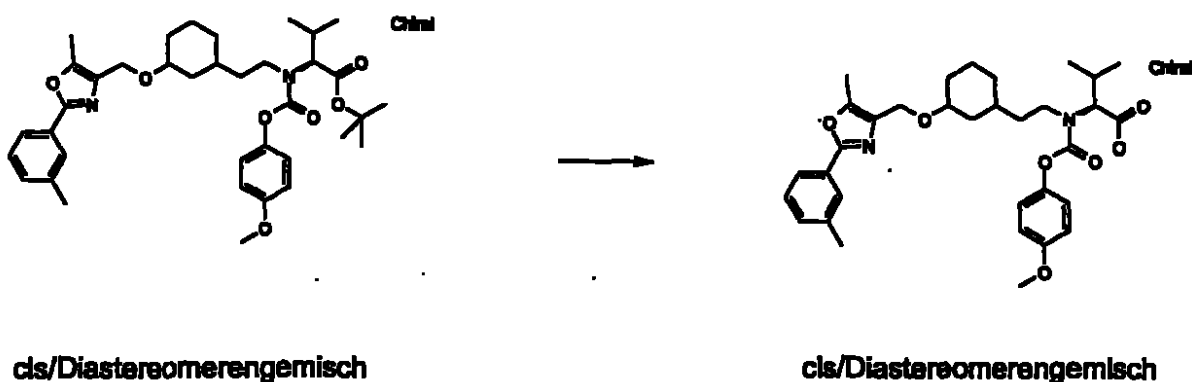
(S)-2-((4-Methoxy-phenoxy-carbonyl)-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-5 cyclohexyl]-ethyl)-amino)-3-methylbuttersäure-tert-butyl ester



- 10 130 mg (S)-3-Methyl-2-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylamino}-buttersäure-tert-butylester werden in 1 ml Methylenchlorid gelöst, und mit 2 ml ges. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und auf 0°C gekühlt, anschließend werden ein Überschuß des Säurechlorids zugegeben und es wird 1h bei RT gerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird über eine Kieselgurkartusche gegeben und mit 20ml
- 15 Methylenchlorid nachgewaschen. Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt. Man erhält 0,1g (S)-2-((4-Methoxy-phenoxy-carbonyl)-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-amino)-3-methylbuttersäure-tert-butyl ester. C₃₇H₅₀N₂O₇ (635), MS (ESI): 636 (M+H)

- 20 (S)-2-((4-Methoxy-phenoxy-carbonyl)-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-amino)-3-methylbuttersäure

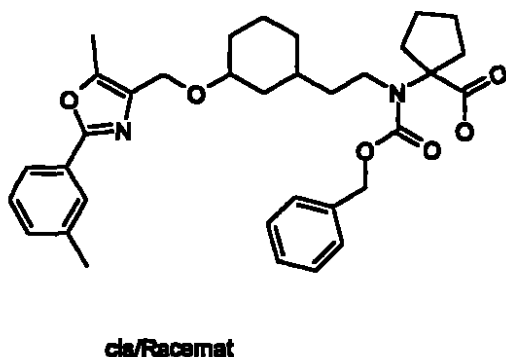
171



0,10 g (S)-2-((4-Methoxy-phenoxy-carbonyl)-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-amino)-3-methylbuttersäure-tert-butyl ester werden in 2ml Dichlormethan gelöst und mit 1ml Trifluoressigsäure bei RT über Nacht gerührt. Dann wird das Lösemittel komplett entfernt und über die präparative HPLC gereinigt. Man erhält 15,6 mg (S)-2-((4-Methoxy-phenoxy-carbonyl)-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-amino)-3-methylbuttersäure. C₃₃H₄₂N₂O₇ 10 (579), MS (ESI): 580 (M+H)

Beispiel 80:

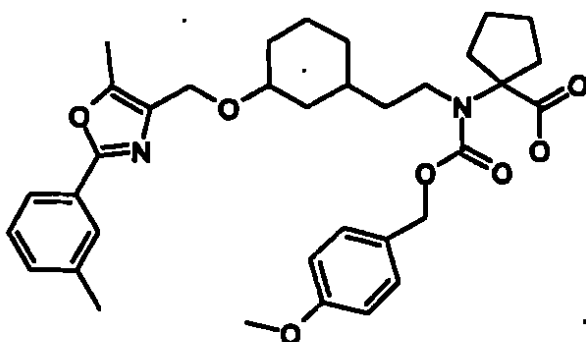
Analog zu Beispiel 79 wurden aus [cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und 1-Amino-cyclopentanecarbonsäuremethylester, 1-(Benzyloxycarbonyl-(2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-amino)-cyclopentanecarbonsäure erhalten.



C₃₄H₄₂N₂O₆ (574,7), MS(ESI): 575 (M+H)

Beispiel 81:

Analog zu Beispiel 79 wurden aus cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-5-cyclohexyl]-acetaldehyde und 1-Amino-cyclopentanecarbonsäuremethylester, 1-((4-Methoxy-benzyloxycarbonyl)-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-amino)-cyclopentanecarbonsäure erhalten.



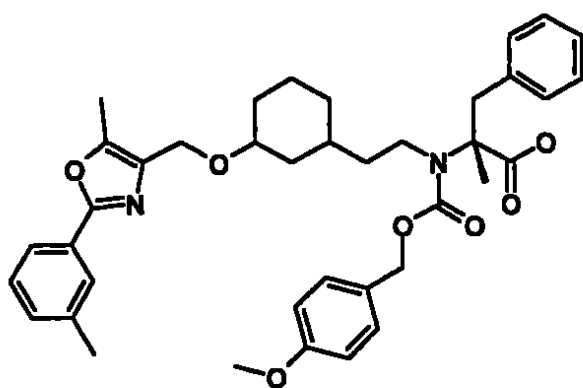
ds/Racemat

10 C₃₅H₄₄N₂O₇ (604,7), MS(ESI): 605 (M+H)

Beispiel 82:

Analog zu Beispiel 79 wurden aus cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und (S)-2-Amino-2-methyl-3-phenyl-propionsäuremethylester, (R)-2-((4-Methoxy-benzyloxycarbonyl)-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-amino)-2-methyl-3-phenyl-propionsäure erhalten.

173

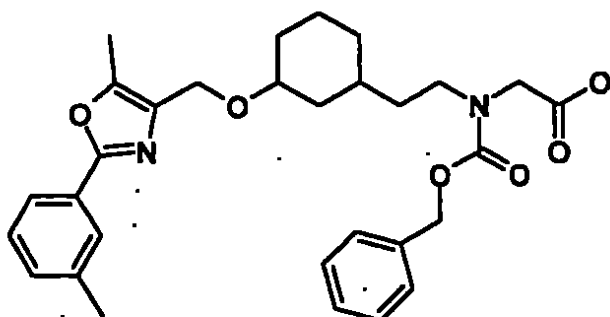


cis/Diastereomerenmischung

C₃₉H₄₆N₂O₇ (654,8), MS(ESI): 656 (M+H)**5 Beispiel 83:**

Analog zu Beispiel 79 wurden aus cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und (S)-2-Amino-2-methyl-3-phenylpropionsäuremethylester, (Benzyloxycarbonyl-{2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-amino)-essigsäure erhalten

10

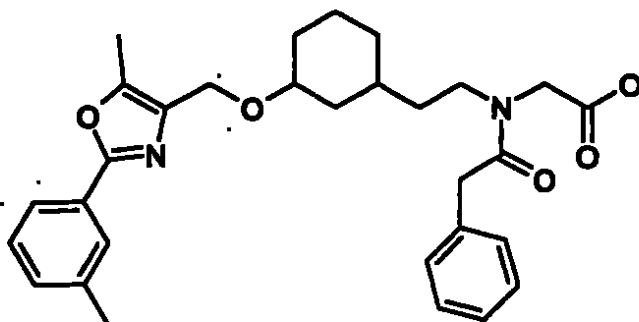


cis/Racemat

C₃₀H₃₆N₂O₇ (520,6), MS(ESI): 521 (M+H)**15 Beispiel 84:**

Analog zu Beispiel 79 wurden aus cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und (S)-2-Amino-2-methyl-3-phenyl-

propionsäuremethylester, ([2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-phenylacetyl-amino)-essigsäure erhalten.



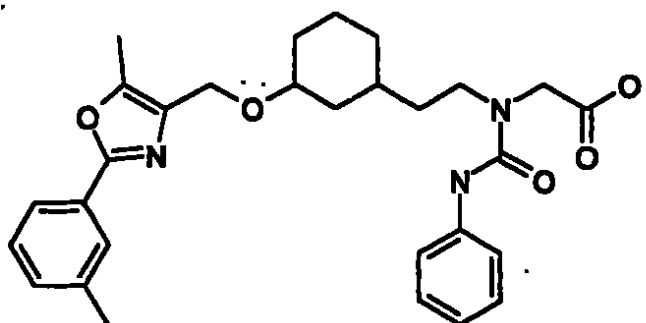
cls/Racemat

5

C₃₀H₃₆N₂O₅ (504,6), MS(ESI): 505 (M+H)

Beispiel 85:

Analog zu Beispiel 79 wurden aus cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-10 cyclohexyl]-acetaldehyde und (S)-2-Amino-2-methyl-3-phenyl-propionsäuremethylester, (1-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-3-phenyl-ureido)-essigsäure erhalten.



cis/Racemat

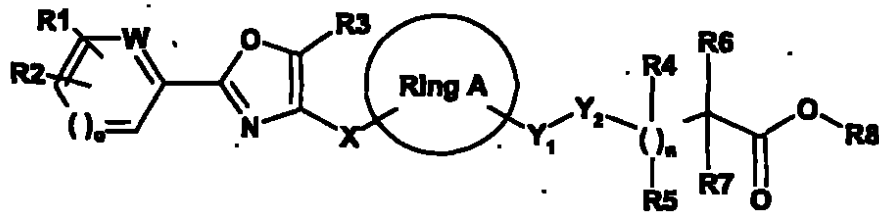
15

C₂₉H₃₅N₂O₅ (505,6), MS(ESI): 506 (M+H)

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I

5



I

worin bedeuten:

- 10 Ring A (C3-C8)-Cycloalkandiyl, (C3-C8)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 15 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, (C6-C10)-Aryl, (C6-C10)-Aryloxy, OH, NO₂; oder
- R1 und R2 zusammengenommen mit dem Phenyl-, Pyridin-, 1-H-Pyrrol-, Thiophen- oder Furan-Ring kondensiertes, teilweise oder nicht gesättigtes bicyclisches (C6-C10)-Aryl, (C5-C11)-Heteroaryl;
- 20 R3 H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, (C1-C3)-Alkyl-(C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl, (C1-C3)-Alkyl-Phenyl, (C5-C6)-Heteroaryl, (C1-C3)-Alkyl-(C5-C6)-Heteroaryl oder (C1-C3)-Alkyl, das durch F ganz oder teilweise substituiert ist;
- 25 W CH, N, falls o = 1;

- W O, S, NR10, falls $o = 0$;
- X (C1-C6)-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5 Y1 (CR13R14)_p;
- p 1, 2;
- 10 Y2 CH₂, O, S, SO, SO₂, NR9;
- n 0 – 2;
- R4 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls Y2 ungleich O, NR9;
- 15 R5 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls Y2 ungleich O, NR9;
- R6 H, (C1-C6)-Alkyl; oder F, falls n ungleich 0;
- 20 R7 H, F (falls n ungleich 0), (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl, wobei Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrere Reste aus der Reihe Hydroxy, Phenyl, (C5-C11)-Heteroaryl, (C1-C6)-Alkoxy und NR11R12, und
- 25 aus der Reihe Hydroxy, (C1-C6)-Alkoxy, F und CF₃; mit der Maßgabe, dass R7 ungleich NR11R12 oder (C1-C6)-Alkoxy, falls R6 = F ist;
- R6 und R7 zusammen mit dem sie tragenden C-Atom (C3-C8)-Cycloalkyl;
- 30 R8 H, (C1-C6)-Alkyl;
-

- 5 R9 H, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, Aryl-(C1-C4)alkyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-(C6-C10)-Aryl, CO-(C1-C6)-Alkyl-(C6-C10)-Aryl, CO-(C5-C11)-Heteroaryl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl-(C6-C10)-Aryl, C(O)-O-(C6-C10)-Aryl, C(O)-O-(C5-C11)-Heteroaryl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl-(C6-C10)-Aryl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl-SO₂-(C1-C6)-alkyl, SO₂-(C6-C10)-Aryl, SO₂-(C5-C11)-Heteroaryl, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein können durch (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, F, Cl, CO-(C1-C6)-Alkyl;
- 10 R10 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;
- R11 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;
- 15 R12 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;
- R13 H, (C1-C6)-Alkyl;
- R14 H, (C1-C6)-Alkyl;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

- 25 Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendiyl, wobei in den Cycloalkandiyl- oder Cycloalkendiylringen ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt sein kann;
- 30 X (C1-C6)-Alkandiyl, wobei in der Alkandiylgruppe das C1- oder C2-Kohlenstoffatom (zum Ring A) durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

3. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, worin bedeuten

5 Ring A cis-Cyclohexan-1,3-diyl

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, CF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, Phenyl, oder

10 R1 und R2 zusammengekommen mit dem Phenylring = Naphthyl;

R3 (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;

W CH, falls o = 1;

15

W O, S, falls o = 0;

X CH₂-O, CH₂-O-CH₂;

20 Y1 CH₂,;

Y2 CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉;

n 0;

25

R4 H;

R5 H;

30 R6 H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl;

R7 H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C6)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl,

R6 und R7 zusammen mit dem sie tragenden C-Atom (C3-C6)-Cycloalkyl;

R8 H;

5

R9 H; (C1-C6)-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C3-C6)-Cycloalkyl, Phenyl, (C5-C6)-Heteroaryl; CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, CO-NH-Phenyl, SO₂-(C1-C4)-Alkyl, SO₂-(C1-C4)-Alkyl-SO₂-(C1-C4)-alkyl, SO₂-Tolyl, wobei

10

Phenyl wiederum substituiert sein kann durch O-(C1-C3)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15 4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und einen oder mehrere
20 Wirkstoffe, die günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit assoziierte Erkrankungen haben.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und einen oder mehrere
25 Antidiabetika.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und einen oder mehrere Lipidmodulatoren.

30

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 5 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren
15 Folgen.
12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
- 20 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 25 14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
- 30 15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger

vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen
PCT/EP2004/001579

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	& EP 1 354 879 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 22. Oktober 2003 (2003-10-22) das ganze Dokument	1-15
A	WO 02/16331 A (ELI LILLY & CO (US)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) das ganze Dokument	1-15

vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/32 C07D413/04 A61K31/421 A61K31/422 A61P3/10
A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/64876 A (AVENSIS PHARMACEUTICALS CO (US)) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application the whole document	1-15
A	EP 1 067 109 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 10 January 2001 (2001-01-10) the whole document	1-11
A	EP 1 108 713 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 20 June 2001 (2001-06-20) the whole document	1-15
A	WO 02/051820 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 4 July 2002 (2002-07-04) the whole document -/-	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2004

Date of mailing of the international search report

08/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001579

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	& EP 1 354 879 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 22 October 2003 (2003-10-22) the whole document	1-15
A	WO 02/16331 A (ELI LILLY & CO (US)) 28 February 2002 (2002-02-28) the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/001579

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064876	A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
			BR 0010126 A	26-02-2002
			CA 2371308 A1	02-11-2000
			CN 1356983 T	03-07-2002
			CZ 20013834 A3	17-04-2002
			EE 200100558 A	16-12-2002
			EP 1177176 A1	06-02-2002
			HR 20010793 A1	28-02-2003
			HU 0200997 A2	29-07-2002
			JP 2002543065 T	17-12-2002
			NO 20015226 A	05-12-2001
			NZ 515087 A	28-11-2003
			PL 351470 A1	22-04-2003
			SK 15522001 A3	04-06-2002
			WO 0064876 A1	02-11-2000
			ZA 200108800 A	10-02-2003
EP 1067109	A	10-01-2001	AU 3275999 A	27-09-1999
			EP 1067109 A1	10-01-2001
			US 6506757 B1	14-01-2003
			WO 9946232 A1	16-09-1999
			US 2003153579 A1	14-08-2003
EP 1108713	A	20-06-2001	AU 5443499 A	21-03-2000
			EP 1108713 A1	20-06-2001
			US 6664281 B1	16-12-2003
			WO 0012491 A1	09-03-2000
			US 2004087636 A1	06-05-2004
WO 02051820	A	04-07-2002	CA 2432211 A1	04-07-2002
			CZ 20031772 A3	12-11-2003
			EP 1354879 A1	22-10-2003
			HU 0303636 A2	01-03-2004
			WO 02051820 A1	04-07-2002
			JP 3491635 B2	26-01-2004
			NO 20032895 A	25-08-2003
EP 1354879	A	22-10-2003	CA 2432211 A1	04-07-2002
			EP 1354879 A1	22-10-2003
			HU 0303636 A2	01-03-2004
			JP 3491635 B2	26-01-2004
			NO 20032895 A	25-08-2003
			CZ 20031772 A3	12-11-2003
			WO 02051820 A1	04-07-2002
WO 0216331	A	28-02-2002	AU 8465901 A	04-03-2002
			BR 0113409 A	01-07-2003
			CA 2418104 A1	28-02-2002
			CN 1471517 T	28-01-2004
			CZ 20030482 A3	14-05-2003
			EP 1313716 A1	28-05-2003
			HU 0300857 A2	28-10-2003
			JP 2004506721 T	04-03-2004
			NO 20030729 A	02-04-2003
			SK 1872003 A3	01-07-2003
			WO 0216331 A1	28-02-2002

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/32 C07D413/04 A61K31/421 A61K31/422 A61P3/10
A61P9/10

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/64876 A (AVENSIS PHARMACEUTICALS CO (US)) 2. November 2000 (2000-11-02) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
A	EP 1 067 109 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 10. Januar 2001 (2001-01-10) das ganze Dokument	1-11
A	EP 1 108 713 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 20. Juni 2001 (2001-06-20) das ganze Dokument	1-15
A	WO 02/051820 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 4. Juli 2002 (2002-07-04) das ganze Dokument	1-15
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung betagt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Mai 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

08/06/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 8818 Patenteen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P, A	& EP 1 354 879 A (ONO PHARMACEUTICAL CO (JP)) 22. Oktober 2003 (2003-10-22) das ganze Dokument	1-15
A	WO 02/16331 A (ELI LILLY & CO (US)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) das ganze Dokument	1-15

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 Septiembre 2004 (10.09.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/076427 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 263/32, 413/04, A61K
31/421, A61P 3/10, 9/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/001579

(22) Fecha de Presentación Internacional: 19 Febrero 2004 (19.02.2004)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
103 08 355.3 27 Febrero 2003 (27.02.2003) DE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 95929
Frankfurt (DE)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solo US): STAPPER, Christian (DE/DE);
Wallaustrasse 53, 55118 Mainz (DE). GRETZKE, Dirk (DE/DE);
Kaulbachstrasse 57, 60596 Frankfurt (DE); FALK, Eugen (DE/DE);
Völklingerweg 15, 60529 Frankfurt (DE). GOERLITZER, Jochen (DE/DE);
Stegstrasse 60, 60594 Frankfurt am Main (DE). KEIL, Stefanie (DE/DE); Am
Kreishaus 12, 65719 Hofheim (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig (DE/DE);
Steindasse 7, 65239 Hochheim (DE). GLOMBIK, Heiner (DE/DE); Am
Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE). WENDLER, Wolfgang (DE/DE);
Haimtchener Strasse 12a, 65618 Selters (DE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

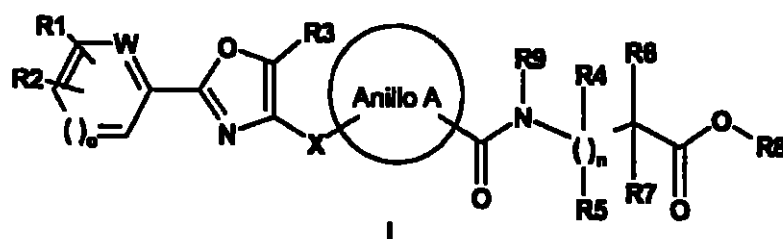
Publicada:

- Con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO ACÉTICO 3-(2-FENIL-OXAZOL-4-IL-METOXI) CICLO HEXIL METOXI ACÉTICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS UTILIZADOS COMO MODULADORES DE PPAR PARA TRATAR DIABETES DE TIPO 2 Y ARTERIOSCLEROSIS.



(57) Extracto: La invención se relaciona con derivados de ácido acético sustituido con aril cicloalquilo y sus sales fisiológicamente aceptables y sus derivados fisiológicamente funcionales. Se divulgan compuestos de la fórmula I, en donde los radicales tienen los significados indicados, sus sales fisiológicamente compatibles y métodos para su preparación. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos del aprovechamiento de glucosa, así como trastornos en los que la resistencia a insulina juega una parte.

Descripción

Derivados de ácido 3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxiacético y compuestos relacionados utilizados como moduladores de PPAR para tratar diabetes de tipo 2 y arterioesclerosis

5 La invención se refiere a derivados de ácido acético sustituidos con cicloalquilmetoxi, a procedimientos para su preparación y a su uso como productos farmacéuticos, y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.

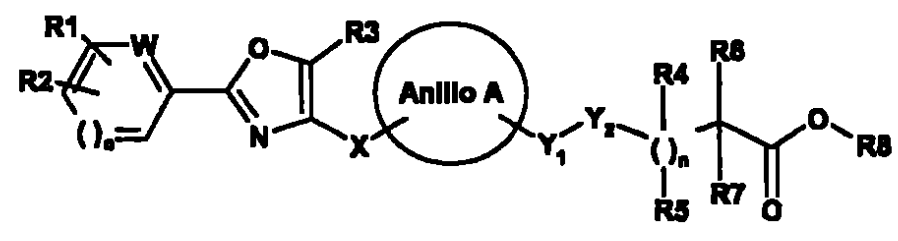
10 En el estado anterior de la técnica ya se han descrito compuestos de estructura similar para el tratamiento de hiperlipidemia y diabetes (WO2000/64876).

Era un objeto de la invención proporcionar compuestos que permitieran una modulación terapéuticamente aprovechable del metabolismo de los lípidos y/o carbohidratos y fueran así adecuados para la prevención y/o el tratamiento de trastornos tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus numerosas

15 secuelas.

Sorprendentemente, ahora se han encontrado cierta cantidad de compuestos que modulan la actividad de los receptores PPAR. Los compuestos son adecuados en particular para activar los receptores PPAR-alfa y PPAR-gamma, en donde la extensión de la activación relativa puede variar, dependiendo de los compuestos.

20 Así, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que:

25 Anillo A es cicloalcanodiilo(C3-C8) o cicloalquenodiilo(C3-C8), donde en los anillos de cicloalcanodiilo o cicloalquenodiilo puede haber uno o más átomos de carbono reemplazados por átomos de oxígeno;

30 R1, R2 independientemente uno de otro, son H, F, Cl, Br, CF3, OCF3,

2

alquilo(C1-C6), O-alquilo(C1-C6), SCF₃, SF₆, OCF₂-CHF₂, arilo(C6-C10), ariloxi(C6-C10), OH, NO₂; o

5	R1 y R2	junto con el anillo de fenilo, piridina, 1H-pirrol, tiofeno o furano forman arilo(C6-C10), heteroarilo(C5-C11) bicíclico condensado, parcialmente o insaturado;
	R3	es H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo(C3-C6), alquil(C1-C3)cicloalquilo(C3-C6), fenilo, alquil(C1-C3)-fenilo, heteroarilo(C5-C6), alquil(C1-C3)-heteroarilo(C5-C6) o alquilo(C1-C3) que está total o parcialmente sustituido con F;
15	W	es CH o N si o = 1;
	W	es O, S o NR ₁₀ si o = 0;
20	X	es alcanodiilo(C1-C6), donde en el grupo alcanodiilo uno o más átomos de carbono pueden estar sustituidos por átomos de oxígeno;
	Y1	es (CR ₁₃ R ₁₄) _p ;
25	p	es 1 o 2;
	Y2	es CH ₂ , O, S, SO, SO ₂ o NR ₉ ;
	n	es 0-2;
30	R4	es H, alquilo(C1-C6); o F si Y2 no es O, NR ₉ ;
	R5	es H, alquilo(C1-C6); o F si Y2 no es O, NR ₉ ;
35	R6	es H, alquilo(C1-C6); o F si n no es 0;
	R7	es H, F (si n no es 0), alquilo(C1-C6), alcoxi(C1-C6), alquenilo(C2-C6), alquinilo(C2-C6), cicloalquilo(C3-C6), fenilo, donde alquilo puede estar

- sin sustituir o sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo formado por hidroxilo, fenilo, heteroarilo(C5-C11), alcoxi(C1-C6) y NR11R12, y fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más radicales del grupo formado por hidroxilo, alcoxi(C1-C6), F y CF₃; con la condición de que R7 no sea NR11R12 o alcoxi (C1-C6) si R6 = F;
- 5
- R6 y R7 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo(C3-C8);
- 10 R8 es H, alquilo(C1-C6);
- R9 es H, alquilo(C1-C6), alquenilo(C2-C6), alquinilo(C2-C6), aril-alquilo(C1-C4), CO-alquilo(C1-C6), CO-arilo(C6-C10), CO-alquil(C1-C6)-arilo(C6-C10), CO-heteroarilo(C5-C11), C(O)-O-alquilo(C1-C6), C(O)-O-
- 15 alquil(C1-C6)-arilo(C6-C10), C(O)-O-arilo(C6-C10), C(O)-O-heteroarilo(C5-C11), SO₂-alquilo(C1-C6), SO₂-alquilo(C1-C6)-arilo(C6-C10), SO₂-alquilo(C1-C6)-SO₂-alquilo(C1-C6), SO₂-arilo(C6-C10), SO₂-heteroarilo(C5-C11), donde arilo y heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con alquilo(C1-C6), O-alquilo(C1-C6), F, Cl, CO-
- 20 alquilo(C1-C6);
- R10 es H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6)-fenilo;
- R11 es H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6)-fenilo;
- 25 R12 es H, alquilo(C1-C6), alquilo(C1-C6)-fenilo;
- R13 es H, alquilo(C1-C6);
- 30 R14 es H, alquilo(C1-C6);

y sus sales fisiológicamente aceptables.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I en la que:

- Anillo A** es cicloalcanodiilo(C3-C8) o cicloalquenodiilo(C3-C8), donde en los anillos de cicloalcanodiilo o cicloalquenodiilo un átomo de carbono puede estar sustituido por un átomo de oxígeno;
- 5 X** es alcanodiilo(C1-C6), donde en el grupo alcanodiilo, el átomo de carbono C1 o C2 (que está unido al anillo A) puede estar sustituido por un átomo de oxígeno.
- 10** Se da preferencia particular a los compuestos de fórmula I en que uno o más radicales son como se definen más abajo:
- Anillo A** es ciclohexano-1,3-diilo; o
- 15 R1** es F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo(C1-C6), O-alquilo(C1-C6), fenilo; o
- R1 y R2** junto con el anillo de fenilo = naftilo; o
- R1** está en posición meta- o en posición para; o
- 20 R2** es hidrógeno; o
- R3** es H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo-(C3-C8), alquil(C1-C3)-cicloalquilo(C5-C6), fenilo, alquil(C1-C3)-fenilo; o
- 25 W** es CH si o = 1; o
- X** es CH₂-O o CH₂-O-CH₂; o
- n** es O; o
- 30 R6** es H, alquilo(C1-C6); o
- R6 y R7** junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo(C3-C8) en particular ciclopentilo; o
- 35**

R7 es alquilo(C1-C8), donde alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo formado por hidroxilo, fenilo, heteroarilo(C5-C11), alcoxi(C1-C8) y NR11 R12, donde

5 R11 y R12 son H, alquilo(C1-C8); o

R13 y R14 son hidrógeno.

10 **Adicionalmente se da preferencia particular a los compuestos de fórmula I en la que:**

R7 es alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C4)-O-alquilo(C1-C4) o bencilo; de forma muy particularmente preferida

15 R7 es alquilo(C1-C4) o bencilo.

Adicionalmente se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula I

en la que:

20

Anillo A es ciclohexano-1,3-diilo;

R1, R2 independientemente uno de otro, son H, F, CF₃, OCF₃, alquilo(C1-C8), O-alquilo(C1-C8), fenilo, o

25

R1 y R2 junto con el anillo de fenilo = naftilo;

R3 es alquilo(C1-C8), cicloalquilo-(C3-C8), fenilo;

30

W es CH si o = 1;

W es O, S, si o = 0;

X es CH₂-O o CH₂-O-CH₂;

35

	Y1	es CH ₂ ;
	Y2	es CH ₂ , O, S, SO, SO ₂ o NR ₉ ;
5	n	es 0;
	R4	es H;
	R5	es H;
10	R6	es H, alquilo(C1-C6), bencilo;
	R7	es H, alquilo(C1-C6), cicloalquilo(C3-C6), fenilo, bencilo;
15	R6 y R7	junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo(C3-C6);
	R8	es H;
20	R9	es H; alquilo(C1-C6) que puede estar sin sustituir o sustituido con cicloalquilo(C3-C6), fenilo, heteroarilo(C5-C6); CO-alquilo(C1-C6), CO-alquil(C1-C6)-fenilo, CO-fenilo, C(O)-O-alquilo(C1-C6), CO-NH-fenilo, SO ₂ -alquilo(C1-C4), SO ₂ -alquil(C1-C4)-SO ₂ -alquilo(C1-C4), SO ₂ -tolilo, donde fenilo puede estar a su vez sustituido con alquilo(C1-C3);

25

y sus sales fisiológicamente aceptables.

Los radicales arilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13 y R14 pueden ser de cadena lineal o ramificados.

30

Arilo significa un sistema anular mono- o bi-cíclico, carbocíclico y aromático, que comprende 6 a 10 átomos en el anillo o en los anillos.

Heteroarilo es un sistema anular aromático, mono- o bi-cíclico, de 4 a 11 miembros en los anillos, en el que al menos un átomo de carbono en el sistema anular es un heteroátomo de la serie N, O y S.

35

Los compuestos de fórmula I comprenden al menos dos centros de asimetría y

pueden comprender más de dos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de sus racematos, mezclas racémicas, enantiómeros puros, diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La presente invención abarca todas estas formas isómeras de los compuestos de fórmula 1. Estas formas isómeras se
5 pueden obtener por métodos conocidos incluso aunque no se describan específicamente en algunos casos.

Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas, debido que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos. Estas sales deben tener un anión o catión
10 farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico,
15 maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y de calcio), y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

20 Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable tal como, por ejemplo, trifluoroacetato, también están dentro del alcance de la invención, en este caso como intermedios útiles para la preparación purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La terminología "derivado fisiológicamente funcional" utilizada aquí se refiere a
25 cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I de la invención, por ejemplo, un éster, que al administrarlo a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de
30 los compuestos de la invención, como se describe, por ejemplo en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar en vivo dando un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser o no ser activos por sí solos.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diversas formas
35 polimorfas, por ejemplo, en formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas

polimorfos de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención y constituyen un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula 1" aquí en lo sucesivo se refieren a compuesto(s) de fórmula I como se ha descrito antes, y a sus sales, solvatos
5 y derivados fisiológicamente funcionales que se describen aquí.

Uso

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula I y sus composiciones farmacéuticas como ligandos de PPAR. Los ligandos de PPAR de la
10 invención son adecuados como moduladores de actividad de PPAR.

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son factores de transcripción que pueden ser activados por ligandos y pertenecen a la clase de receptores de hormonas nucleares. Hay tres isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, que son codificadas por diferentes genes (Peroxisome
15 proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K, Cell Struct Funct. 1993 Oct; 18(5): 267-77). Existen dos variantes de PPARgamma, PPARgamma1 y gamma2, que son el resultado del uso alternativo de promotores y de cortes y empalmes diferenciales en ARNm (Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996). Los diferentes PPAR tienen diferente
20 distribución en los tejidos y modulan diferentes funciones fisiológicas. Los PPAR desempeñan un papel fundamental en diversos aspectos de la regulación de un gran número de genes, los productos de cuyos genes están implicados de una manera crucial, ya sea directa o indirectamente, en el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos. Así, por ejemplo, los receptores PPARalfa desempeñan un papel
25 importante en la regulación del catabolismo de los ácidos grasos o del metabolismo de las lipoproteínas en el hígado, mientras que PPARgamma está implicado crucialmente, por ejemplo, en la regulación de la diferenciación de los adipocitos. Además, sin embargo, los PPAR también están implicados en la regulación de otros muchos procesos fisiológicos, incluidos los que no están conectados directamente con el
30 metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos. La actividad de los diferentes PPAR se pueden modular por diversos ácidos grasos, derivados de ácidos grasos y compuestos sintéticos en diversas medidas. Para profundizar en sus funciones, efecto fisiológico y patofisiología, véase: Joel Berger et al. , Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 – 435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven
35 Kliewer et al. , Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I adecuados para modular la actividad de los PPAR, especialmente la actividad de PPARalfa y PPARgamma. Dependiendo del perfil de modulación, los compuestos de fórmula I son adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de las indicaciones descritas aquí más adelante, y para otras diversas aplicaciones farmacéuticas relacionadas con ellas (véase, por ejemplo, Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409 - 435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Klier et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels y Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52; 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles de PPARs en health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAYO 2000; 421-4; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart y Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Los compuestos de este tipo son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de

1. - trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa

- trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina

2. Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluida la prevención de las secuelas asociadas con ella.

En relación con esto, son aspectos particulares:

- hiperglucemia
- mejoría en la resistencia a la insulina,
- mejoría en la tolerancia a la glucosa,
- protección de las células beta pancreáticas,
- prevención de trastornos macro- y microvasculares,

3. Dislipidemias y sus secuelas como, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía coronarias, trastornos cerebrovasculares, etc. , especialmente las que se caracterizan (pero sin limitarse a ellas) por uno o más de los siguientes factores:

- altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos, altas concentraciones plasmáticas postprandiales de triglicéridos,
- bajas concentraciones de HDL-colesterol,
- bajas concentraciones de Apolipoproteína A,

- altas concentraciones de LDL-colesterol
- pequeñas partículas de LDL-colesterol denso,
- altas concentraciones de Apolipoproteína B

4. Otras condiciones diversas que pueden estar asociadas con el síndrome
5 metabólico, tales como:

- obesidad (exceso de peso), incluida la obesidad central,
- trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arteriales y venosos),
- presión sanguínea elevada
- insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo, los siguientes trastornos (pero
10 sin limitarse a ellos), infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía

5. Otros trastornos o afecciones en los que pueden estar implicadas, por
ejemplo, las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular son:

- aterosclerosis tal como, por ejemplo, (pero sin limitarse a ella, esclerosis
coronaria, incluida la angina de pecho o el infarto de miocardio, accidente
15 cerebrovascular
- restenosis o reoclusión vascular
- enfermedad inflamatoria intestinal crónica tal como, por ejemplo, enfermedad
de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
- 20 - otros estados inflamatorios
- retinopatía
- tumores de adipocitos
- carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a
25 ellos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del
páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto
urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata, etc.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis
- 30 - trastornos neurodegenerativos
- enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritematoescamosas tales como, por ejemplo, psoriasis
- 35 - acné vulgar

- otras afecciones dermatológicas y trastornos cutáneos que están modulados por PPAR
- eczemas y neurodermitis
- dermatitis tales como, por ejemplo dermatitis seborreicas o fotodermatitis
- queratitis y queratosis tales como, por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis inducidas por la luz o queratosis folicular
- queloides y profilaxis de queloides
- verrugas, incluidos los condilomas o los condilomas acuminados infecciones por papilomavirus humano (HPV) tales como, por ejemplo, papilomas venéreos, verrugas víricas, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplaquia
- dermatosis papulares tales como, por ejemplo, liquen plano
- cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas de células T cutáneas
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevus epidérmico
- sabañones
- presión sanguínea elevada
- síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- osteoartritis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusion
- síndrome disneico agudo (ARDS)

Formulaciones

La cantidad de compuesto de fórmula I necesaria para producir el efecto biológico deseado depende de diversos factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso propuesto, el modo de administración y el estado clínico del paciente.

Generalmente la dosis diaria está en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) al día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que puede administrarse adecuadamente como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Con este propósito, las soluciones adecuadas para infusión pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales que se pueden administrar oralmente, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar por sí solos, pero preferiblemente se usan en forma de composición farmacéutica con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo, como un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Asimismo pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo más adecuado de administración depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección que se ha de tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula I utilizado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones de liberación lenta recubiertas también pertenecen al alcance de esta invención. Se da preferencia a las formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, pol(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden

estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar, o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; como polvos o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones se pueden preparar por cualquier método adecuado que incluya una etapa de poner en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). Generalmente las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual y si es necesario se da forma al producto. Así, por ejemplo, se puede producir una pastilla comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto, cuando sea apropiado con uno o más ingredientes adicionales. Las pastillas comprimidas se pueden producir comprimiendo el compuesto en forma suelta tal como, por ejemplo, polvo o gránulos, cuando sea adecuado mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s) en una máquina adecuada. Las pastillas moldeadas se pueden producir moldeando el compuesto, que está en forma de polvo y está humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden pastillas para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un saborizante, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del tomador al que van destinadas.

Preferiblemente, estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferiblemente, estas preparaciones se pueden producir mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución resultante estéril e isotónico con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal preferiblemente están en forma de supositorios en dosis individuales. Éstos se pueden

producir mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso típico sobre la piel están, preferiblemente, en forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden utilizar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. Generalmente, el ingrediente activo está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de tiritas individuales que son adecuadas para estrecho contacto de larga duración con la epidermis del paciente. Estas tiritas contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada, si es adecuado, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente alrededor de 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318(1986):

Los compuestos de fórmula I destacan por sus efectos favorables sobre los trastornos metabólicos. Influyen beneficiosamente sobre el metabolismo de los lípidos y de los azúcares, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para prevenir y tratar la diabetes de tipo II y la arterioesclerosis y sus secuelas adversas.

25 Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar a solas o en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas que tengan, por ejemplo, efectos favorables sobre las alteraciones o los trastornos del metabolismo asociados frecuentemente con el mismo. Son ejemplos de tales medicamentos:

- 30 1. medicamentos que disminuyen el nivel de glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobésicos,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
- 35 6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos

7. ingredientes activos antitrombóticos

8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial

9. ingredientes activos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y

10. ingredientes activos para el tratamiento y/o la prevención de
5 complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

Se pueden combinar con los compuestos de la invención de fórmula I, en particular para producir una mejora sinérgica en el efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo puede tener lugar ya sea por administración separada de los ingredientes activos al paciente o en forma de productos de
10 combinación en los que están presentes una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica.

Como ejemplos, se pueden citar:

15 Antidiabéticos

Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, capítulo 12 o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y los derivados de insulinas, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o
20 Apidra®, y otras insulinas de acción rápida (véase la patente de EE. UU. 6. 221. 633), los moduladores del receptor GLP-1, descritos en el documento WO01/04146 o también, por ejemplo, los descritos en el documento WO98/08871 de Novo Nordisk A/S.

Los ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral incluyen,
25 preferiblemente, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, abridores de los canales del potasio como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO97/26265 y WO99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la
30 gluconeogénesis y/o la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico y que conducen a un cambio en la composición lipídica de la sangre, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, moduladores de PPAR y de PXR e ingredientes activos que actúan sobre el canal del potasio dependiente de ATP en las células beta.

35 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran

en combinación con insulina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con sustancias que influyen en la producción de glucosa hepática como, por ejemplo, los inhibidores de glucógeno-fosforilasa (véanse: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal del potasio dependiente de ATP en las células beta como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona tal como, por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO97/41097 por Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]-metil]-2,4-tiazolidinadiona.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de DPPIV como se describe, por ejemplo, en los documentos WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO02/38541, WO03/040174, en particular P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamonio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino]acetil]pirrolidin-2-(S)-carbonitrilo), TS021 (monobencenosulfonato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]pirrolidin-2-carbonitrilo).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPARgamma como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre SGLT-1 y/o 2, como se describe directa o indirectamente, por ejemplo, en PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 y PCT/EP03/13455.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de alfa-glucosidasa como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, p. ej. en combinación
5 con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

Moduladores de lípidos

10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa, tal como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, sivistatina, ivastatina, itavastatina, atorvastatina, rosuvastatina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran
15 en combinación con un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un adsorbente polímero de los ácidos biliares como, por ejemplo,
20 colestiramina, colesvelam.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO02/50027, o ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran
25 en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase, por ejemplo, el documento US 6,342,512).

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con agentes de relleno, preferiblemente insolubles (véase, por ejemplo, carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of
30 hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct),18(5),230-8.) Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® es posible en una preparación o por administración separada de compuestos de fórmula I y Caromax®. A este respecto, Caromax®
35 también se puede administrar en forma de productos alimenticios como, por ejemplo,

en productos de panadería o en barritas de muesli.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR α .

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR α /gamma tal como, por ejemplo, AZ242 (Tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico), BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o como se describe en los documentos WO99/62872, WO99/62871, WO01/40171, WO01/40169, WO96/38428, WO01/81327, WO01/21602, WO03/020269, WO00/64888 o WO00/64876.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un fibrato como, por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con ácido nicotínico o niacina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, p. ej. CP- 529, 414 (torcetrapib).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo, implitapida.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un antioxidante.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipoproteína-lipasa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-*liasa*.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de escualeno-sintetasa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a).

Agentes antibióticos

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo, orlistat. ejemplo,

implitapida.

En una realización, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

- 5 En una realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: *Hormone y Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, p.ej. hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno1-sulfónico(CGP 71683A)), agonistas de MC4
 - 10 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)); antagonistas de orexina (p. ej. hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona en forma de sal de ácido oxálico (WO00/63208)); antagonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-il]-dipropilamina (WO00/66585)), antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de R3 (p. ej. hidrocloreuro de 1(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilo)etilamino]-etanol (WO01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (p. ej. ácido {2-[4-(4cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético en forma de sal de ácido trifluoroacético (WO99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej. dexfenfluramina), compuestos con mezcla de actividades serotoninérgica y
 - 25 adrenérgica (p. ej. WO00/71549), agonistas de 5HT agonists p. ej. 1-(3etilbenzofuran-7-il)piperazina en forma de sal de ácido oxálico (WO01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galarina, hormona de crecimiento (p. ej. hormona humana del crecimiento), compuestos que liberan la hormona de crecimiento (éster terc-butílico del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO01/01185695)), agonistas de TRH (véanse, por ejemplo, EP 0 462 884), moduladores de la proteína desacoplante 2 o 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskeya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Los agonistas de leptina son una herramienta potencial para el tratamiento de la obesidad. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas
 - 30 de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej. WO00/40569),

moduladores de PPAR (p. ej. WO00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR-beta. 3

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina.

5 En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina, anfetamina, mazindol o fenentermina.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con medicamentos que tienen efectos sobre la circulación coronaria y el sistema vascular, tales como, por ejemplo, inhibidores de ECA (p. ej. ramipril), medicamentos que actúan sobre el sistema angiotensina-renina, antagonistas de calcio, beta-
10 bloqueantes, etc.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con medicamentos que se emplean para la terapia y la prevención del cáncer.

15 Se apreciará que se considera que están dentro del alcance de la protección conferida por la presente invención todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas. La actividad de los compuestos se ensayó como se indica a continuación:

20

Determinación de los valores de CE50 para los antagonistas de PPAR en el ensayo celular con PPARalfa

Principio

25 Utilizando una línea celular HEK establemente transfectada (HEK = riñón embrionario humano) que se designa aquí como línea celular con un indicador de PPARalfa, se analiza la potencia de las sustancias que se fijan a PPARa humano y que se activan de forma agonista. Dicha línea contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de
30 PPARalfa (GR-GAL4-PPAR-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando para PPARalfa. En el núcleo celular de la línea celular con el indicador, la proteína de fusión GR-GAL4-PPARalfa, expresada estable y constitutivamente, se une vía la porción de proteína GAL4 a los motivos de unión del ADN de GAL 4 situados en dirección 5' del elemento indicador de luciferasa
35 que está integrado en el genoma de la línea celular. Si en el ensayo se utiliza suero

vacuno fetal (cs-FCS) deficiente en ácidos grasos, sin adición de un ligando para PPARalfa hay sólo poca expresión del gen indicador de luciferasa. Los ligandos para PPAR se unen a la proteína de fusión de PPAR activándola y, por lo tanto, producen la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma puede ser
5 detectada por medio de quimiluminiscencia vía un sustrato apropiado.

Construcción de la línea celular

La línea celular con el indicador de PPARalfa se preparó en 2 etapas. Primero se construyó el elemento indicador de luciferasa y se transfectó establemente en las
10 células HEK. Para este fin, se clonaron en dirección 5' de un promotor de MMTV mínimo de 68 pb de longitud (nº de acceso en Genbank V01175) cinco sitios de fijación del factor de transcripción de levadura GAL4 (cada uno 5'-CGGAGTACTGTCCTCCGAG-3'). La sección mínima del promotor de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA con el fin de permitir la transcripción eficiente
15 por ARN polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción GAL4-MMTV tuvo lugar por analogía con la descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen completo de Photinus pyralis (nº de acceso en Genbank M15077) en dirección 3' del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que
20 consta de cinco sitios de unión de GAL4, el promotor de MMTV y el gen de luciferasa se volvió a clonar en un plásmido que confiere resistencia a zeocina con el fin de obtener el plásmido pM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector se transfectó en células HEK de acuerdo con las indicaciones de Ausubel, F. M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc. , 1995). El medio que contiene zeocina (0,5
25 mg/ml) se utilizó para seleccionar un clon celular estable adecuado que presentara una expresión basal muy baja del gen de luciferasa.

En una segunda etapa, se introdujo la proteína de fusión de PPAR (GR-GAL4PPARalfa humano-LBD) en el clon celular estable descrito. Con este objeto, inicialmente en el ADNc que codifica los 76 aminoácidos del extremo N-terminal del
30 receptor de glucocorticoides (nº de acceso en Genbank P04150) se enlazó a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso en Genbank P04386). El ADNc del dominio que se une al ligando y que pertenece al receptor PPARalfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso en Genbank S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4.
35 La construcción de fusión preparada de este modo (GR-GAL4-PPARalfa

humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (de Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en el mismo por el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linearizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular descrito anteriormente que contenía el elemento
 5 indicador de luciferasa. La línea celular con el indicador de PPARalfa terminada, que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

10 Procedimiento de ensayo

La actividad de los agonistas de PPARalfa se determina en un ensayo que dura 3 días y que se describe a continuación. :

Día 1

15 La línea celular con indicador de PPAR se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: 10% cs-FCS (suero vacuno fetal; n° SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (n° R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (n°10131-027, Invitrogen), 1% de solución de penicilina-estreptomicina (n°15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (n° 25030-024,
 20 Invitrogen). El cultivo se lleva a cabo en frascos clásicos para cultivo de tejidos (n° 353112, Becton Dickinson) en una incubadora para cultivo de células a 37°C en presencia de 5% de CO2. Las células confluentes en un 80% se levantan una vez con 15 ml de PBS (n° 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (n° 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM
 25 descrito y se recuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ml, se siembran 35.000 células en cada pocillo de una placa de microtítulo de 96 pocillos con una base de plástico transparente (n° 3610, Corning Costar). Se incuban las placas en la incubadora para cultivo de células a 37°C y 5% de CO2 durante 24 h.

30

Día 2

Los agonistas de PPARalfa que se van a ensayar se disuelven en DMSO en una concentración de 10 mM. Esta solución madre se diluye en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con 5% de cs-FCS (#SH-30068,03, Hyclone), L-glutamina 2
 35 mM (n° 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418,

penicilina y estreptomicina).

Las sustancias de ensayo se prueban en 11 concentraciones diferentes en la escala de 10 μM a 100 μM . Los compuestos más potentes se ensayan en intervalos de concentración de 1 μM a 10 μM o entre 100 nM y 1 μM .

- 5 Se retira completamente por aspiración el medio de la línea celular con el indicador de PPARalfa sembrada el día 1 e inmediatamente después se añaden las sustancias de ensayo diluidas en medio a las células. La dilución y adición de las sustancias se lleva a cabo con un robot (Beckman FX). El volumen final de las sustancias de ensayo diluidas en medio es 100 μl por pocillo de una placa de microtítulo de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo es menor que 0,1 v/v para evitar los efectos citotóxicos del disolvente.
- 10

- Cada placa se cargó con un agonista clásico de PPARalfa, que se diluyó igualmente en 11 concentraciones diferentes, para demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Se incuban las placas de ensayo en una incubadora para cultivo de células a 37°C y 5% de CO₂ durante 24 h.
- 15

Día 3

- Las células con el indicador de PPARalfa se retiran de la incubadora y el medio se separa por aspiración. Se lisan las células pipeteando 50 μl de reactivo Bright Glo (de Promega) en cada pocillo de una placa de microtítulo de 96 pocillos. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, se miden las placas de microtítulo en el luminómetro (Trilux de Wallac). El tiempo empleado en la medición para cada pocillo de una placa de microtítulo es de 1 segundo.
- 20

25 Evaluación

Los datos iniciales del luminómetro se transfieren a un archivo de Microsoft Excel. Se hacen gráficas dosis-efecto y se calculan los valores CE50 de agonistas de PPAR utilizando el programa XL. Fit como especifica el fabricante (IDBS).

- Los valores de CE50 de PPARalfa para los compuestos de los Ejemplo 1 a 85 en este ensayo están en el intervalo de 0,07 nM a >10 μM .
- 30

Los resultados de la actividad de algunos compuestos de la invención que responden a la fórmula I se indican en la Tabla I siguiente:

Tabla 1

Ejemplo N°	CE50 PPAR alfa [nM]
4	25
8a	1,8
9	4,3
16	4,0
22	0,07
24	0,3
33	17
38	8,5
42	79
51	12
64	0,4
74	0,4

Según la Tabla 1, es evidente que los compuestos de la invención de fórmula I activan el receptor PPARalfa y producen, por tanto, una disminución del nivel de triglicéridos en el cuerpo, por ejemplo análogo al que produce el uso clínico de los fibratos (véanse, por ejemplo, J. Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; S. Kersten et al. : Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAYO 2000, 421-4; I. Pineda et al. : Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control a clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001245-254).

Determinación de los valores de CE50 para los antagonistas de PPAR en el ensayo celular con PPARGgamma

15 Principio

Se emplea un sistema de transfección transitorio para determinar la actividad de agonistas de PPAR sobre PPARGgamma celular. Se basa en el uso de un plásmido con un indicador de luciferasa (pGL3basic-5xGAL4-TK) y de un plásmido de expresión de PPARGgamma (pcDNA3-GAL4-PPARGgamma humano-LBD). Ambos plásmidos se transfectan transitoriamente en células de riñón embrionario humano (células HEK). Después hay expresión en estas células de la proteína de fusión GAL4-PPARGgamma humano-LBD que se une a los sitios de unión de GAL4 en el plásmido con indicador.

En presencia de un ligando activo para PPARgamma, la proteína de fusión GAL4-PPARgamma humano-LBD activada induce expresión del gen indicador de luciferasa, que se puede detectar en forma de una señal quimiluminiscente después de la adición de un sustrato para la luciferasa. A diferencia de la línea celular con indicador de PPARalfa establemente transfectada, en el ensayo celular con PPAR los dos componentes (plásmido con indicador de luciferasa y plásmido de expresión de PPARgamma) son transfectados transitoriamente en células HEK ya que la expresión estable y permanente de la proteína de fusión de PPARgamma es citotóxica.

10 Construcción de los plásmidos

El plásmido con el indicador de luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK está basado en el vector pGL3basic de Promega. El plásmido con el indicador se prepara clonando cinco sitios del factor de transcripción de levadura GAL4 (cada sitio de unión con la secuencia 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), junto con una sección del promotor de timidina-quinasa de 160 pb de longitud (nº de acceso en Genbank AF027128) en dirección 5' en pGL3basic. En dirección 3' del promotor de timidina-quinasa está el gen completo de Photinus pyralis (nº de acceso en Genbank M15077) que codifica la luciferasa, que ya es un constituyente del plásmido pGL3basic utilizado. La clonación y secuenciación del plásmido con indicador pGL3basic-5xGAL4-TK tuvo lugar por analogía con la descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

El plásmido de expresión pcDNA3-GAL4-PPAR humano-LBD para PPARgamma se preparó, primero, clonando el ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso en Genbank P04386) en el plásmido pcDNA3 (de Invitrogen) en dirección 3' del promotor de citomegalovirus; y seguidamente, el ADNc del dominio que se une al ligando (LBD) del receptor PPAR humano (aminoácidos I152-Y475; nº de acceso 91480099) en dirección 3' del dominio que se une al ADN de GAL4. Nuevamente, la clonación y la secuenciación del plásmido de expresión de PPARgamma, pcDNA3-GAL4-PPARgamma humano-LBD, se realizó por analogía con la descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Además del plásmido con el indicador de luciferasa pGL3basic-5xGAL4TK y el plásmido de expresión de PPARgamma, pcDNA3-GAL4-PPARgamma humano-LBD, para el ensayo celular con PPARgamma se utilizan también el plásmido de referencia pRL-CMV (de Promega) y el plásmido pBluescript SK(+) de Stratagene. Estos cuatro

plásmidos se prepararon utilizando un kit de preparación de plásmidos de Qiagen, que garantizaba la calidad del plásmido con un contenido mínimo de endotoxinas, antes de la transfección en células HEK.

5 Procedimiento de ensayo

La actividad de los agonistas de PPARgamma se determina en un ensayo que dura 4 días y que se describe a continuación: Antes de la transfección, las células HEK se cultivan en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: 10% de FCS (n° 16000-044, Invitrogen), solución al 1% de penicilina-estreptomicina (n° 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen).

Día 1

En primer lugar, se prepara la solución A, una mezcla de transfección que contiene los cuatro plásmidos previamente descritos además de DMEM. Se utilizan las siguientes cantidades para preparar 3 ml de solución A para cada placa de microtítulo de 96 pocillos para un ensayo: 2. 622 µl DMEM exento de suero y de antibióticos (n° 41965039, Invitrogen), 100 µl de plásmido de referencia pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl de plásmido con indicador de luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl de plásmido de expresión de PPARgamma, pcDNA3-GAL4-PPAR humano-LBD (100 ng/µl) y 78 µl de plásmido pBluescript SK(+) (500 ng/µl). Después se preparan 2 ml de solución B mezclando 1,9 ml de DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) con 100 µl de reactivo de transfección PolyFect (de Qiagen) para cada placa de microtítulo de 96 pocillos. Subsiguentemente, se mezclan 3 ml de solución A con 2 ml de solución B para dar 5 ml de solución C, que se mezcla a fondo por pipeteo múltiple y se incuba a temperatura ambiente durante 10 min.

Células HEK confluentes en un 80% de un frasco de cultivo de células con una capacidad de 175 cm³ se lavan una vez con 15 ml de PBS (n° 14190-084, Invitrogen) y se tratan con 3 ml de solución de tripsina (n° 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min. Después se recogen las células en 15 ml de DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) y el conjunto se mezcla con FCS al 10% (n° 16000-044, Invitrogen), solución de penicilina-estreptomicina al 1% (n° 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen). Después de contar la suspensión de células en un contador de células, la suspensión se diluye a 250.000 células/ml. Se mezclan 15 ml de esta suspensión de células con 5 ml de solución C para una placa de microtítulo. Se

ambiente en la oscuridad durante 10 minutos más, se mide de nuevo una quimiluminiscencia mediada por la luciferasa de renilla durante 1 s/pocillo en el instrumento de medida.

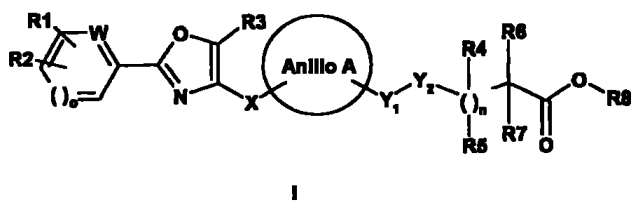
5 Evaluación

Los datos en bruto del luminómetro se transfieren a un archivo de Microsoft Excel. Se determina la relación de actividades de las luciferasas de luciémaga/renilla para cada medición obtenida a partir de un pocillo de la placa de microtítulo. Se representan las gráficas dosis-efecto y se calculan los valores de CE50 para los agonistas de PPAR a partir de las relaciones del programa XL. Fit siguiendo las instrucciones del fabricante (IDBS).

Se midieron los valores de CE50 de PPARgamma en el intervalo de 0,08 nM a >10 pM para los agonistas de PPAR descritos en esta solicitud.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención pero sin limitarla

Tabla II



Aquí y en lo sucesivo
Anillo A = *cis*-ciclohexano-1,3-diol R4 = R5 = H y R8 = H

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
1	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	n-C3H7	—
2	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—
3	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	C2H5	—
4	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	PhCH2	—
5	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	—

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
6	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	-
7	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	H	CH3	-
8	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
8a	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
9	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	ciclopentilo		-
10	p-F	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
11	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
12	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
13	5-CH3	H	CH3	O	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
14	p-OCH3	m-OCH3	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
15	p-CH3	H	Ph	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
16	p-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
17	p-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
18	H	H	CH3	S	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
19	m-OCF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
20	p-t-C3H7	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-

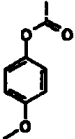
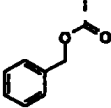
Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
21	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	O	0	CH3	CH3	-
22	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	H	-
23	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	CH3	-
24	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	C2H5	-
25	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	n-C5H11	-
26	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	i-C3H7	-
27	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	CH3	CH3	-
28	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	Ph	-
29	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	cis-C6H11	-
30	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	H	n-C3H7	-
31	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	S	0	ciclobutilo		-
32	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	H	-
33	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	n-C5H11	-
34	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	CH3	CH3	-
35	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	i-C3H7	-
36	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO	0	H	n-C3H7	-
37	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	H	-

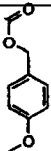
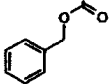
138

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
38	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	n-C5H11	--
39	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	CH3	CH3	--
40	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	i-C3H7	--
41	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	SO2	0	H	n-C3H7	--
42	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NH	0	H	(S)-i-C3H7	--
43	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COCH3
44	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COPh
45	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH3
46	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH2- SO2CH3
47	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2(p-Tol)
48	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COOMe
49	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	H
50	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	CH3
51	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	CH2Ph
52	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	CH2Ph
53	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	2-tenilmetilo

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
54	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	NR9	0	H	H	CH2(C6H11)
55	p-CH3	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
56	p-CH3	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	C2H5	—
57	p-Ph	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
58	H	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
59	2-naftilo		CH3	CH	CH2OCH2	CH2OCH2	O	0	CH3	CH3	—
60	m-OMe	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
61	p-i-C3H7	H	CH3	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
62	p-CH3	H	Cy	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
63	p-i-C3H7	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
64	2-naftilo		C2H5	CH	CH2OCH2	CH2OCH2	O	0	CH3	CH3	—
65	p-CH3	H	C2H5	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
66	m-CF3	H	i-C3H7	CH	CH2OCH2	CH2	O	0	CH3	CH3	—
67	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	H	—
68	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	CH3	—
69	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	C2H5	—

OK

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
70	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	n-C3H7	-
71	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-
72	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-
73	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-
74	m-OCH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-
75	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	PhCH2	-
76	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	H	i-C4H9	-
77	m-CF3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	n-C3H7	n-C3H7	-
78	p-CH3	H	CH3	CH	CH2O	CH2	CH2	0	ciclopentilo		-
79	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	
80	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	ciclopentilo		

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
81	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	ciclopentilo		
82	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	(R)-PhCH2	Me	
83	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	
84	m CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	

241

Ej	R1	R2	R3	W	X	Y1	Y2	n	R6	R7	R9
85	m-CH3	H	CH3	CH	CH2O	C2H4	NR9	0	H	H	

La línea discontinua indica el punto de unión

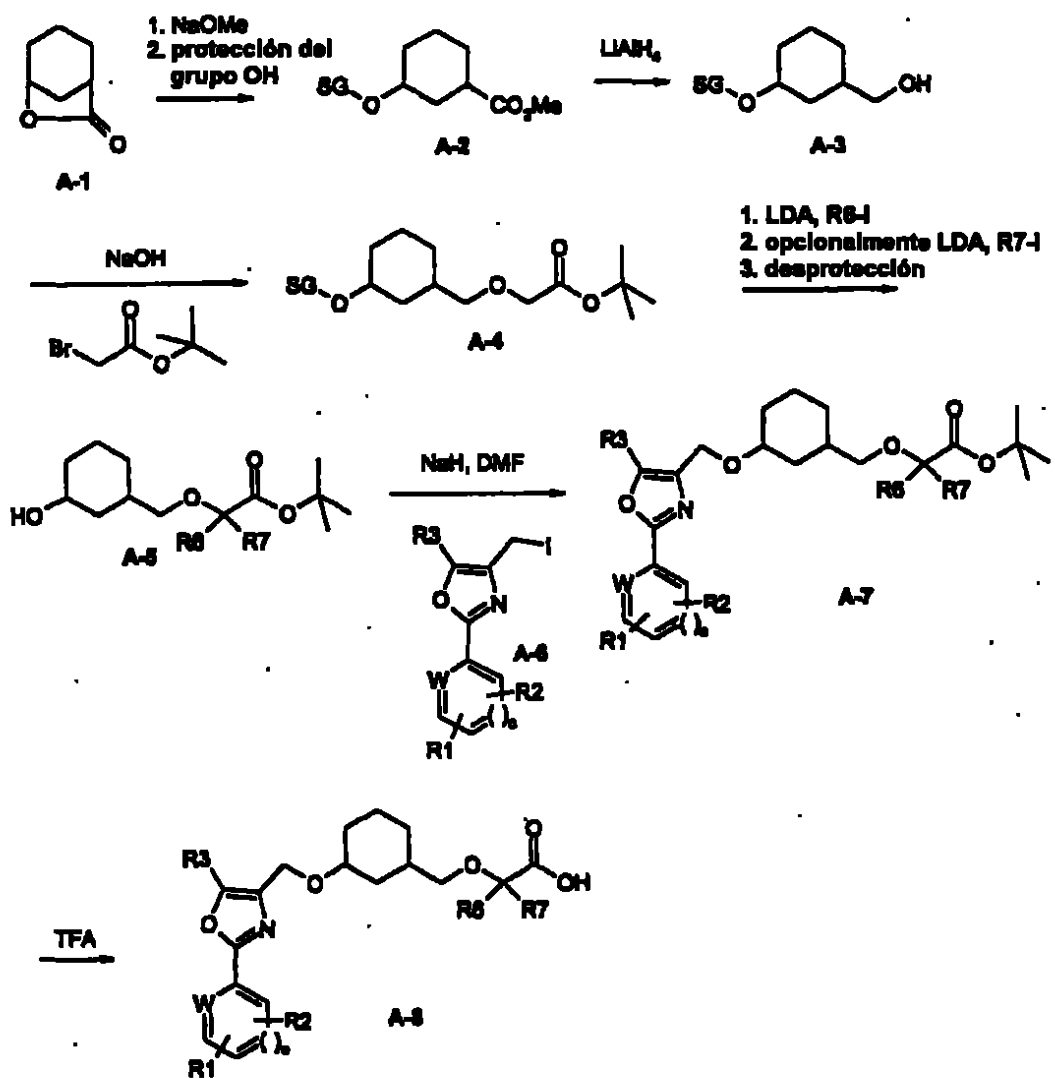
143

Procedimientos

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden obtener de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción:

5

Procedimiento A:



10 El compuesto A-1 se hace reaccionar en un alcohol R-8OH. El producto
 resultante se protege en el grupo hidroxilo secundario (por ejemplo, por agitación con
 TBDPSCI e imidazol en DMF a temperatura ambiente), dando el compuesto A-2,
 donde R8 tiene el significado descrito anteriormente. Se reduce A-2 en un disolvente
 etéreo y utilizando hidruro de litio y aluminio para dar el compuesto A-3. El compuesto
 15 A-3 se hace reaccionar en un sistema bifásico de tolueno y solución de hidróxido de

sodio con una actividad del 50% a 10°C con bromoacetato de terc-butilo e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio para dar el compuesto A-4.

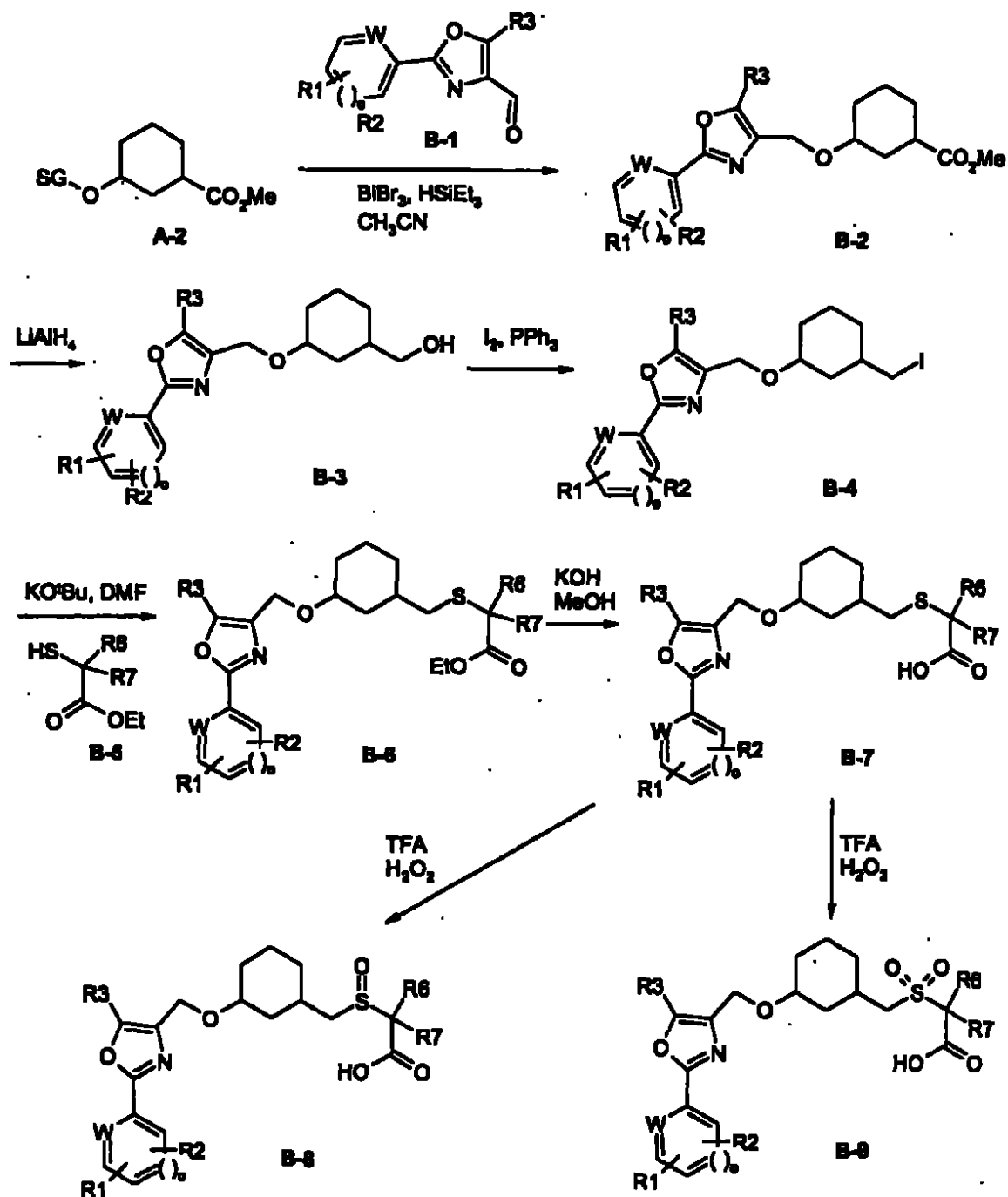
5 El compuesto A-4, en tetrahidrofurano, se hace reaccionar con diisopropilamidurol de litio y un yoduro de alquilo de fórmula R6-I, donde R6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente. En algunos ejemplos, el compuesto obtenido de esta manera se hace reaccionar, en tetrahidrofurano, con diisopropilamidurol de litio y con un yoduro de alquilo adicional de fórmula R7-I, donde R7 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente. El grupo protector se elimina, dando el compuesto de fórmula A-5.

10 El compuesto A-5, en metil terc-butil éter o dimetilformamida, se convierte en el compuesto A-7 utilizando hidrurol de sodio y el compuesto A-6 (véase el procedimiento A) donde R1, R2, R3 y W tienen los significados descritos anteriormente.

15 El producto A-7 se agita en ácido trifluoroacético o HCl/dioxano durante varias horas. Esto produce el compuesto de fórmula A-8.

De acuerdo con este procedimiento, es posible sintetizar los ejemplos 31 a 51.

Procedimiento B:



- 5 El compuesto A-2 donde SG = terc-butildimetilsililo, en acetonitrilo y a temperatura ambiente, se convierte en el compuesto B-2 utilizando tribromuro de bismuto, trietilsilano y un compuesto de fórmula B-1 en la que R_1 , R_2 , W y R_3 tienen los significados descritos anteriormente.

Usando hidruro de litio y aluminio en dietil éter o THF, se reduce el compuesto

B-2 para dar el compuesto B-3. El compuesto B-3 se hace reaccionar a temperatura ambiente con trifenilfosfina y yodo en tolueno para dar el compuesto B-4.

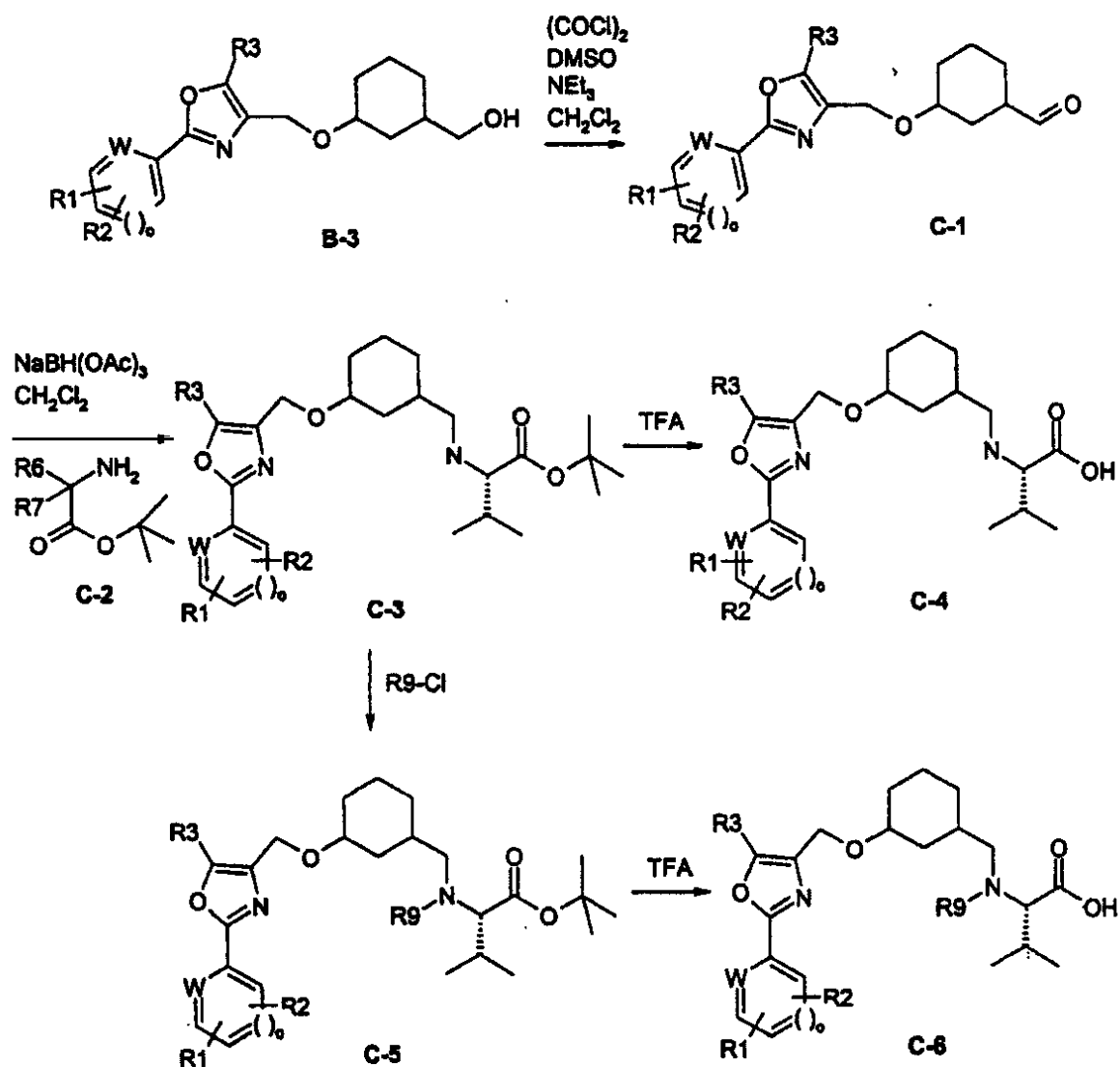
Usando el compuesto de fórmula B-5 donde R6 y R7 tienen los significados descritos anteriormente, el compuesto B-4 se convierte en el compuesto B-6. El éster
5 se hidroliza agitando el compuesto B-6 en una mezcla de metanol y solución acuosa concentrada de hidróxido de potasio o hidróxido de litio en THF/metanol/agua durante varias horas. Esto produce el compuesto B-7.

En algunos ejemplos, el compuesto B-7 se oxida a temperatura ambiente utilizando un equivalente de peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético para dar el
10 compuesto B-8 en el que R1, R2, W y R7 tienen los significados descritos anteriormente.

En algunos ejemplos, el compuesto B-7 se oxida a temperatura ambiente utilizando tres equivalentes de peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético para dar el compuesto B-9 en el que R1, R2, W y R7 tienen los significados descritos
15 anteriormente.

De acuerdo con este procedimiento, es posible sintetizar los ejemplos 52 a 71.

Procedimiento C:



- 5 El compuesto B-3 (véase procedimiento B) se oxida a -78°C con cloruro de oxalilo, trietilamina y dimetilsulfóxido en diclorometano para dar el aldehído C-1. Usando triacetoxiborohidruro de sodio y el compuesto de fórmula C-2 donde R6 y R7 tienen los significados descritos anteriormente, ese compuesto se convierte en el compuesto C-3.
- 10 El compuesto C-3 se convierte en el compuesto C-4 por agitación en ácido trifluoroacético durante varias horas.

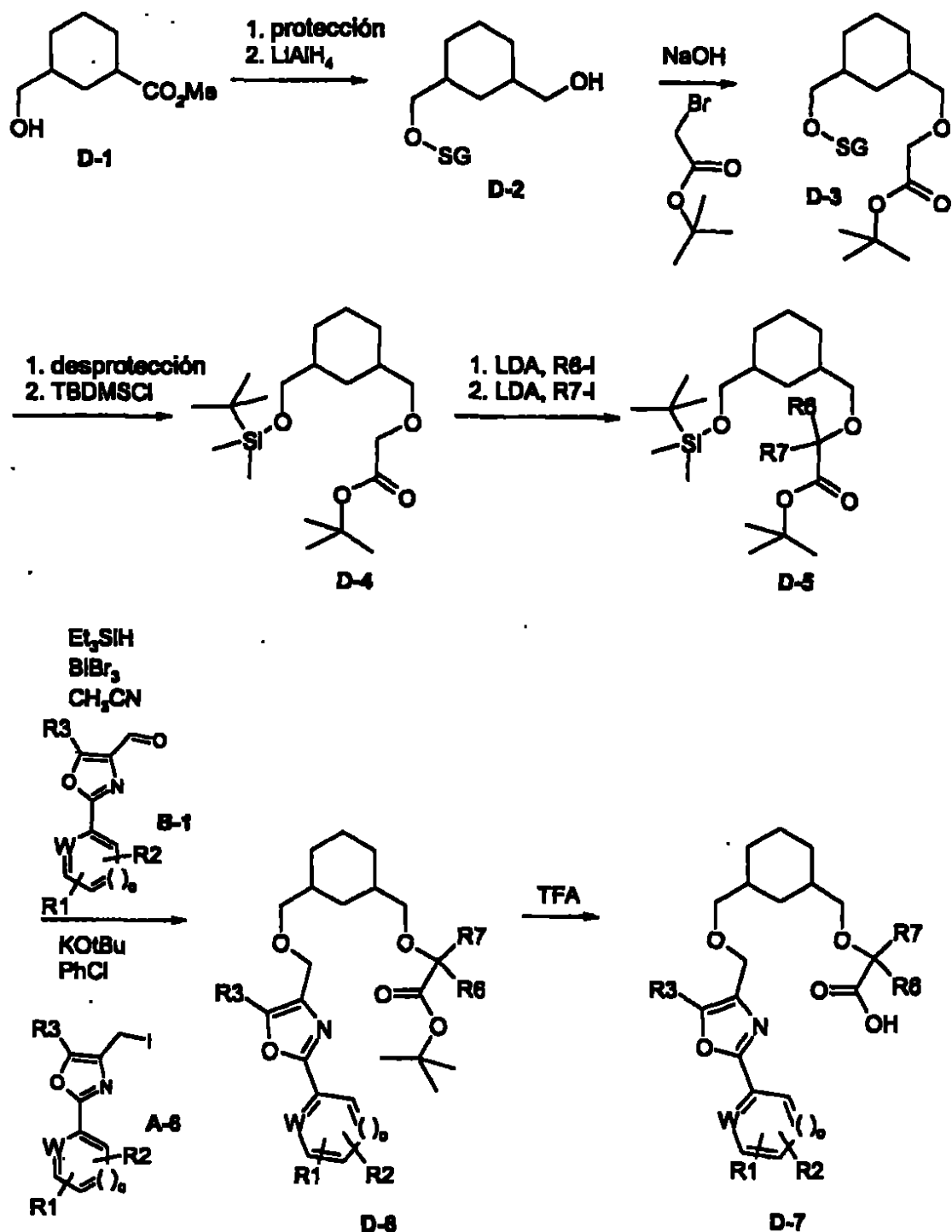
En algunos ejemplos, el compuesto C-3 se hace reaccionar con cloruros de acilo, cloruros de sulfonilo o ésteres clorofórmicos de fórmula $\text{R}_9\text{-Cl}$, donde R_9 tiene el significado descrito anteriormente, en diclorometano y en presencia de piridina para

dar el compuesto C-5.

El compuesto C-5 se convierte en el compuesto C-6 por agitación en ácido trifluoroacético durante varias horas.

De acuerdo con este procedimiento, es posible sintetizar los ejemplos 72 a 78.

Procedimiento D:



- 5 El compuesto D-1 se protege en el grupo hidroxilo con un grupo protector adecuado, por ejemplo con un grupo protector metoximetilo. Después, el grupo carboxilo se convierte en el compuesto D-2 utilizando hidruro de litio y aluminio en éter

diétilico. Este compuesto se hace reaccionar con bromoacetato de terc-butilo e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en un sistema bifásico de tolueno y solución acuosa de hidróxido de sodio con una actividad del 50% para dar el compuesto D-3.

5 El compuesto D-3 se desprotege (utilizando, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano en el caso del grupo protector metoximetilo) y se convierte después en el compuesto D-4 utilizando cloruro de terc-butildimetilsililo e imidazol en dimetilformamida.

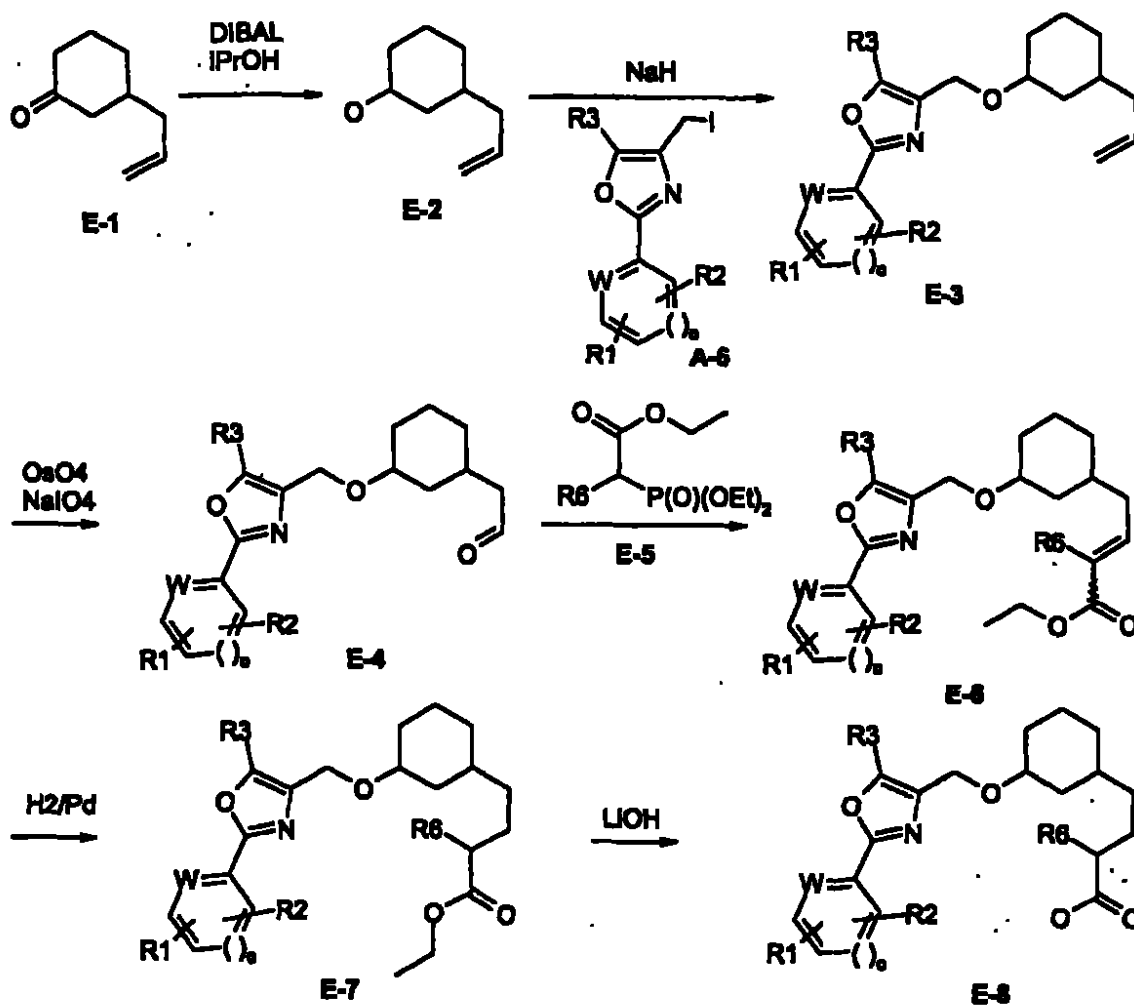
10 El compuesto D-4 se desprotona a 0°C utilizando diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano y se hace reaccionar con un yoduro de alquilo de fórmula R6-I, donde R6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente. El compuesto resultante se desprotona luego a 0°C utilizando diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano y se hace reaccionar con un yoduro de alquilo de fórmula R7-I, donde R7 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente para dar el compuesto D-5.

15 El compuesto D-5 se hace reaccionar con tribromuro de bismuto, trietilsilano y el compuesto B-1 (véase el procedimiento B) en acetonitrilo a temperatura ambiente, o -después de separar el grupo protector sililo utilizando TBAF en THF- con terc-butóxido de potasio y el compuesto A-6 (véase el procedimiento A) para dar el compuesto D-6.

20 El compuesto D-6 se convierte en el compuesto D-7 por agitación en ácido trifluoroacético.

De acuerdo con este procedimiento, es posible sintetizar los ejemplos 79 y 80.

Procedimiento E:



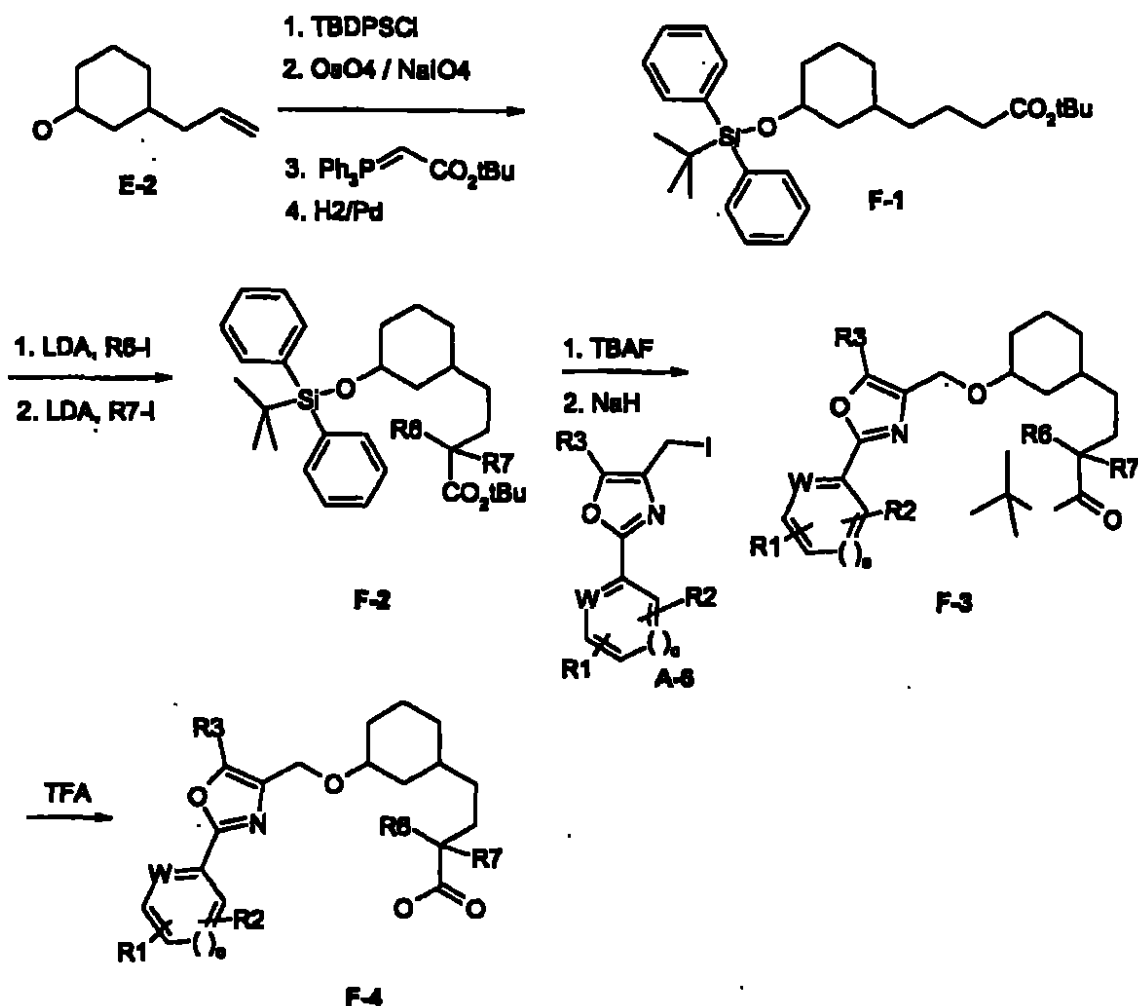
5 Usando hidruro de diisobutilaluminio e isopropanol en éter dietílico, se reduce el compuesto E-1 para dar el compuesto E-2. este se hace reaccionar con el compuesto de fórmula A-6 y borohidruro de sodio en dimetilformamida para dar el compuesto E-3.

Usando tetróxido de osmio y peryodato de sodio en éter dietílico, el compuesto
 10 E-3 se convierte en el aldehído E-4. En una reacción de Emmons-Wadsworth, utilizando un fosfonoacetato de trietilo de fórmula E-5 en el que R6 es como se ha definido anteriormente, este compuesto se convierte en el compuesto E-6.

Utilizando hidrógeno, el compuesto E-6 se hidrogena sobre paladio/carbono para dar el compuesto E-7, y después se hidroliza el éster utilizando hidróxido de litio
 15 para dar el ácido E-8.

De acuerdo con este procedimiento, es posible sintetizar los ejemplos 81 a 84.

Procedimiento F:



- 5 El compuesto E-2 se hace reaccionar en un medio que contiene cloruro de terc-butildifenilsililo e imidazol como base en dimetilformamida, y el producto aislado se hace reaccionar con tetróxido de osmio y peryodato de sodio en éter dietílico. El compuesto resultante se hace reaccionar con trifenilfosforanilidenacetato de terc-butilo y n-butil-litio en una reacción de Wittig y después se hidrogena con hidrógeno en
- 10 presencia de paladio/carbono para dar el compuesto F-1.

- El compuesto F-1 se desprotona a 0°C utilizando diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano y se hace reaccionar con un yoduro de alquilo de fórmula R₆-I, donde R₆ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente. El compuesto resultante se desprotona luego a 0°C utilizando diisopropilamido de litio en
- 15 tetrahidrofurano y se hace reaccionar con un yoduro de alquilo de fórmula R₇-I, donde R₇ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente para dar el compuesto

F-2.

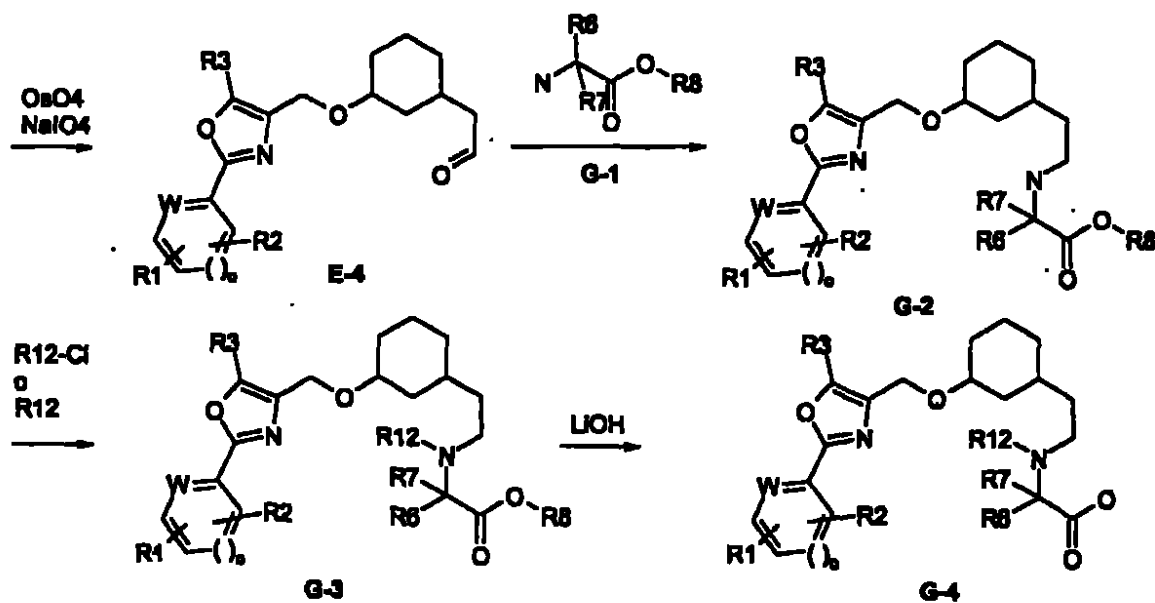
Para la desprotección, el compuesto F-2 se hace reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. El alcohol resultante se hace reaccionar después con hidruro de sodio y con el compuesto A-6 en dimetilformamida para dar el

5 compuesto F-3.

El éster terc-butílico se escinde agitando el compuesto F-3 durante varias horas en ácido trifluoroacético, dando el compuesto F-4.

Los ejemplos 85 a 92 se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento.

10 Procedimiento G:



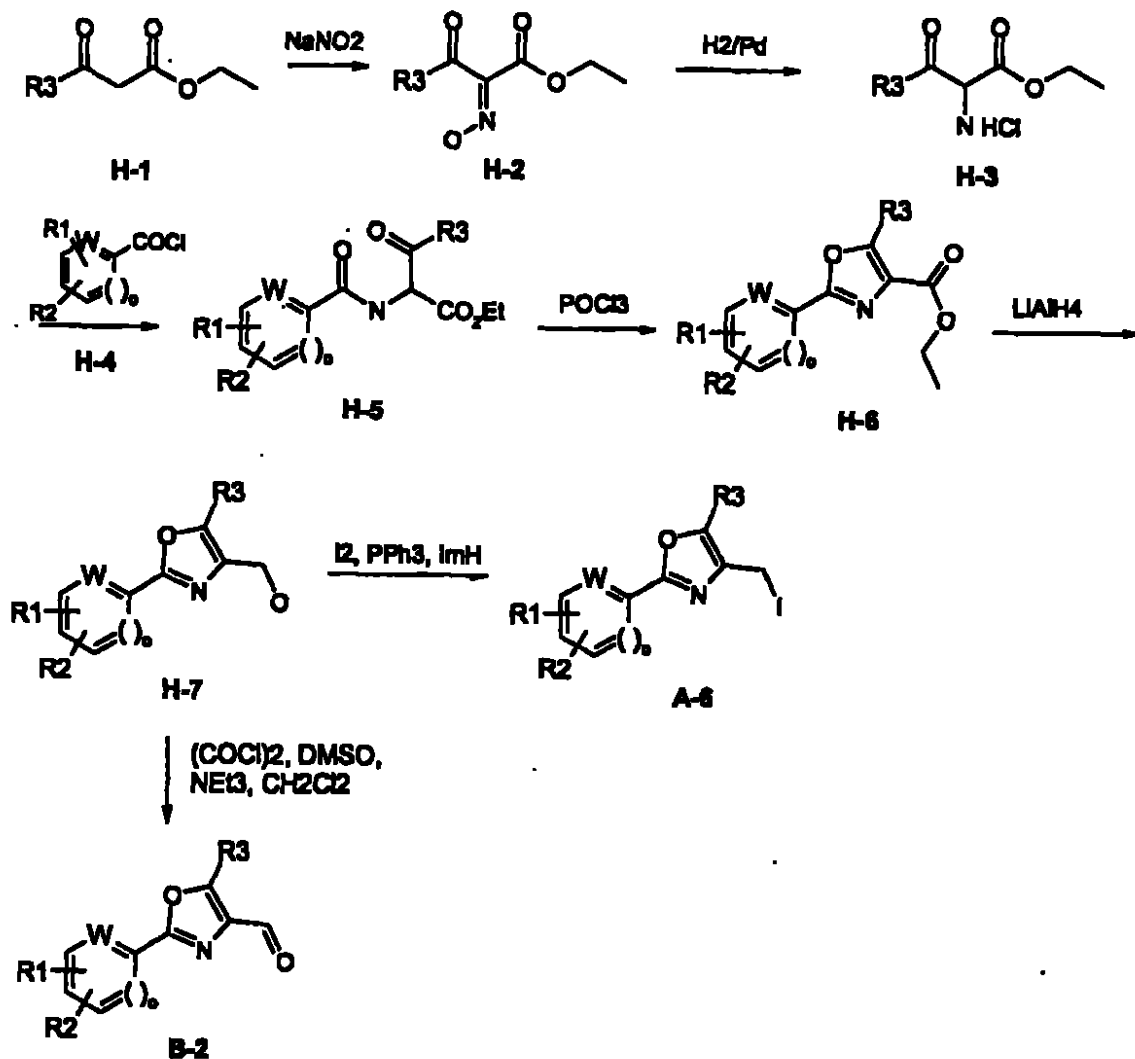
Usando un éster de aminoácido de fórmula G-1 en la que R_6 , R_7 y R_8 se definen como antes, en presencia de un reactivo borohidruro (por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio), el compuesto E-4 se convierte en el compuesto G-2.

15

Usando un cloruro $\text{R}_{12}\text{-Cl}$ en el que R_{12} se define como antes, el compuesto G-2 se convierte en el compuesto G-3 (R_{12} también puede ser isocianato o isotiocianato). Después, el compuesto G-3 se hidroliza con LiOH para dar el

20 compuesto G-4.

Procedimiento H:



5 Se utiliza este procedimiento para la síntesis de los bloques constructivos A-6 y B-2 en los que R_1 , R_2 , W y R_3 se definen como antes.

Utilizando nitrato de sodio y ácido clorhídrico, el éster H-1, en el que R_3 se define como antes, se convierte en la oxima H-2 que se reduce por hidrogenación con hidrógeno sobre paladio/carbono para dar la amina H-3.

10 Utilizando cloruros de ácido de fórmula H-4, en la que R_1 , W y R_2 se definen como antes, y una base (por ejemplo trietilamina), el compuesto H-3 se convierte en el compuesto H-5.

El compuesto H-5 se convierte en el compuesto H-6 calentando en cloruro de fosforilo.

15 El éster H-6 se reduce con hidruro de litio y aluminio en éter dietílico para dar el

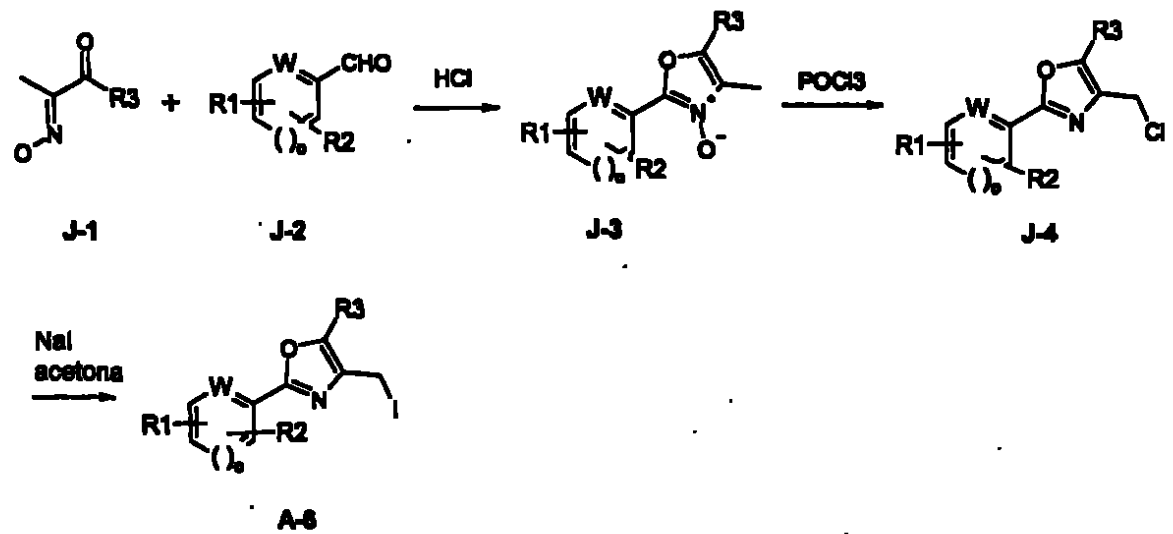
alcohol H-7. Este se convierte en el yoduro A-6 utilizando yodo, imidazol (lm.) y trietilfosfina.

Alternativamente, el compuesto H-7 se oxida a -78°C con cloruro de oxalilo, trietilamina y dimetilsulfóxido en diclorometano para dar el aldehído B-1.

5

Procedimiento J:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar el bloque constructivo A-6 en el que R1, R2, W y R3 se definen como antes.



10

En etanol y utilizando cloruro de hidrógeno, el compuesto J-1 se hace reaccionar con el aldehído J-2 en el que R1, R2, W y R3 se definen como antes, para dar el compuesto J-3.

15

El compuesto J-3 se convierte en el compuesto J-4 calentando a ebullición en cloruro de fosforilo. El compuesto J-4 se calienta a ebullición con yoduro de sodio en acetona. Esto produce el compuesto A-6.

Las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados:

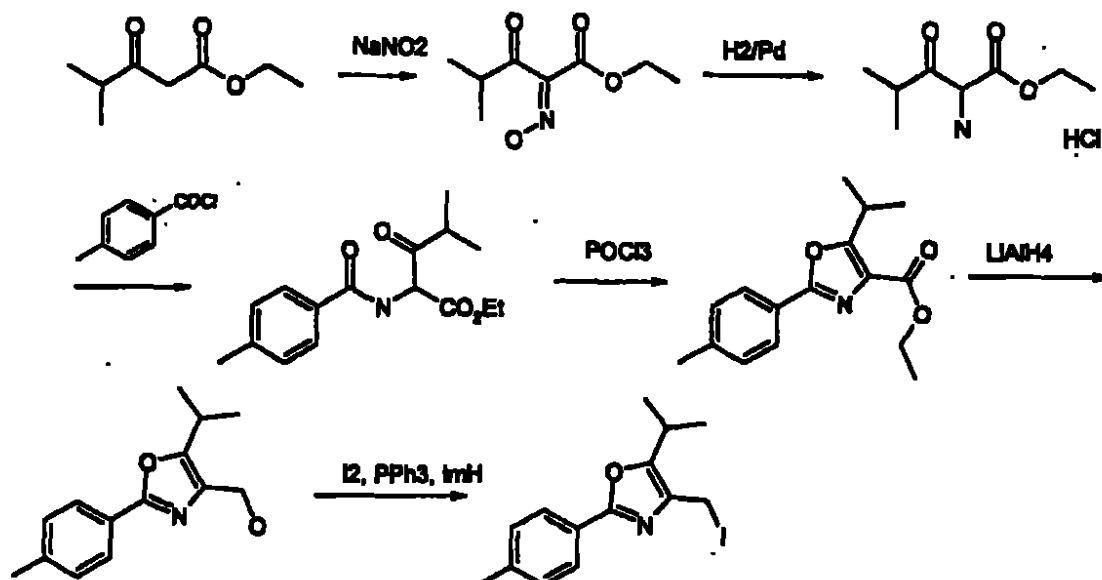
20	AC	Acetilo
	VN	Bencilo
	iBu	Isobutilo
	tBu	terc-Butilo
	BuLi	n-Butil-litio
25	Bz	Benzolilo
	Cy	Ciclohexilo

	TLC	Cromatografía en capa fina
	DCI	Ionización química directa (en MS)
	DCM	Diclorometano
	DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
5	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EA	Acetato de etilo
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl
	EI	Ionización por impacto de electrones (en MS)
10	eq	Equivalentes
	ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
	Et	Etilo
	sat.	Saturado
	h	Hora
15	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-Hidroxi-1 H-benzotriazol x H ₂ O
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución y alta presión
	LC-MS	Espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
20	Me	Metilo
	MS	Espectroscopia de masas
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Pd/C	Paladio sobre carbono
25	iPr	Isopropilo
	nPr	n-Propilo
	R _f	Tiempo de retención (en TLC)
	RT	Temperatura ambiente
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
30	TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
	TBDPSCI	Cloruro de terc-butildifenilsililo
	TBDMSCI	Cloruro de terc-butildimetilsililo
	TH F	Tetrahidrofurano
	Tr	Trítulo
35		

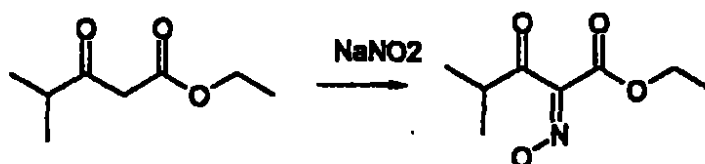
Es posible preparar otros compuestos por los procedimientos mencionados anteriormente.

Síntesis de los bloques constructivos de acuerdo con el procedimiento H:

5



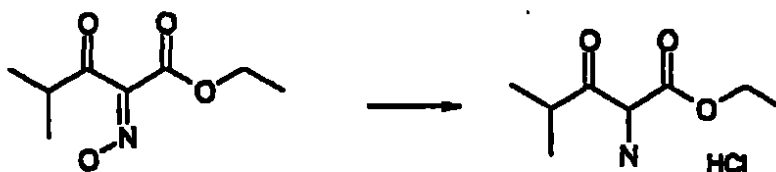
2-Hidroxiimino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo



10

Se disuelven 42,4 g de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo en 100 ml de ácido acético glacial y se añaden 21 g de nitrito de sodio, disueltos en 100 ml de agua, a 5°C. A lo largo de un periodo de una hora, la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se extrae tres veces, cada vez con 150 ml de metil terci-
 butil éter, se añaden 200 ml de agua a las fases orgánicas combinadas y la mezcla se neutraliza por adición de NaHCO₃ sólido. La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄, y el disolvente se separa a presión reducida. Esto produce 48 g de 2-hidroxiimino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo como un aceite. C₈H₁₃NO₄ (187,20), MS (ESI) = 188 (M+H⁺).

Hidrocloreto de 2-amino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo



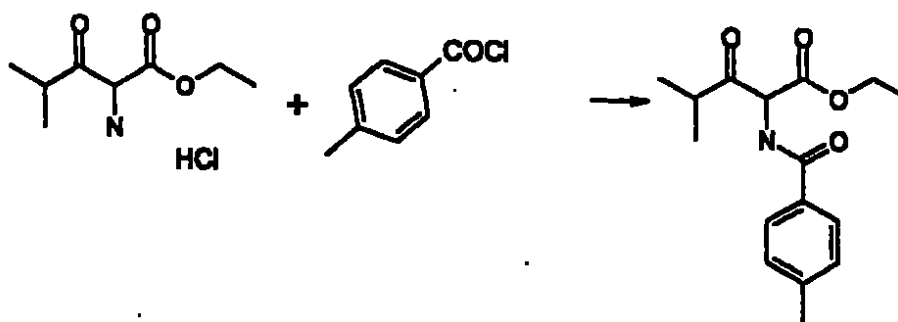
5

Se introducen 10 g de HCl en 200 ml de etanol. En esta mezcla, se disuelven 46 g de 2-hidroxi-imino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo, se añaden 5 g de Pd (al 10% sobre carbono) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (5 bares) durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el disolvente se separa a presión reducida. Esto produce 45 g de hidrocloreto de 2-amino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo como un sólido blanco. $C_8H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (209,5), MS(ESI) = 188 (M+H⁺).

10

4-Metil-2-(4-metilbenzoylamino)-3-oxopentanoato de etilo

15

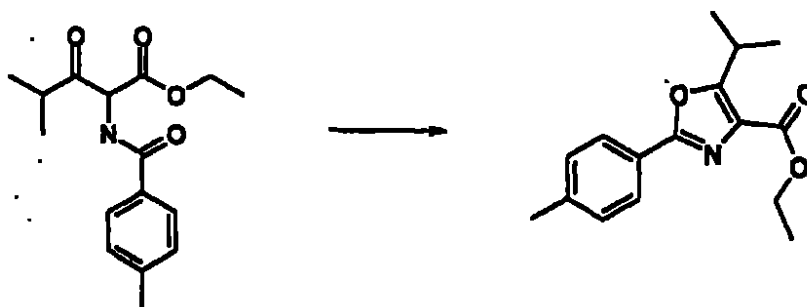


20

10 g de hidrocloreto de 2-amino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo y 7,4 g de cloruro de 4-metilbenzoylo se disuelven en 250 ml de diclorometano y se añaden lentamente 13,3 ml de trietilamina a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y después se lava con agua, la fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retira a presión reducida. Esto produce 13 g de 4-metil-2-(4-metilbenzoylamino)-3-oxopentanoato de etilo como un aceite. $C_{16}H_{21}NO_4$ (291,35), MS (ESI) = 292 (M+H⁺).

25

5-Isopropil-2-p-toliloxazol-4-carboxilato de etilo

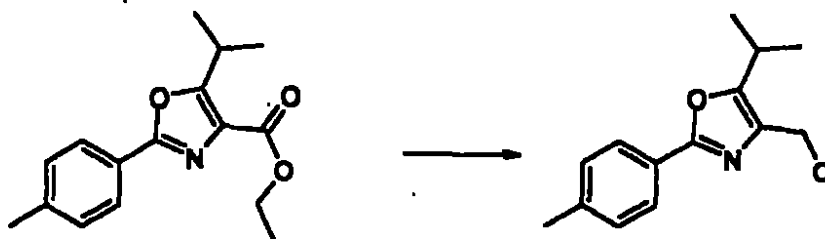


5

13 g de 4-metil-2-(4-metilbenzoilamino)-3-oxopentanoato de etilo en 80 ml de oxidloruro de fósforo se calientan a ebullición bajo reflujo durante 2 h. El oxidloruro de fósforo se separa a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 200 ml de diclorometano, se lava tres veces con solución saturada de NaHCO_3 y se seca sobre MgSO_4 , y después se separa el disolvente a presión reducida. Esto produce 11 g de 5-isopropil-2-p-toliloxazol-4-carboxilato de etilo como un sólido pardusco. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273. 33), $\text{MS}(\text{ESI}) = 292 (\text{M}+\text{H}^+)$, Rf (n-heptano:acetato de etilo) = 2:1) = 0. 43.

15

(5-isopropil-2-p-toliloxazol-4-il)metanol



20

25

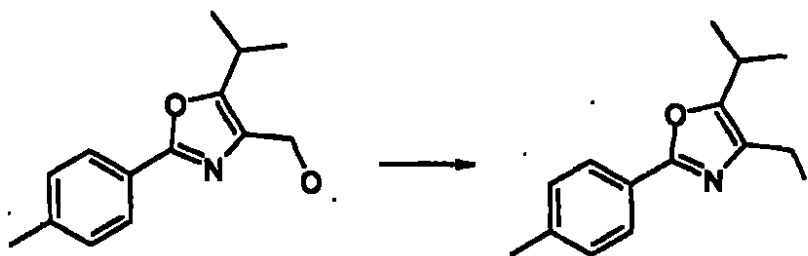
Se disuelven 11 g de 5-isopropil-2-p-toliloxazol-4-carboxilato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano, y se añaden 40 ml de solución 1 molar de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a 0°C . Después de 30 min, se añade HCl 1N a la mezcla de reacción y ésta se extrae cinco veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y después se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como fase móvil n-heptano:acetato de etilo = 6:1 $\Rightarrow$ 1:1. Esto produce 4,3 g de 5-isopropil-2-p-toliloxazol-4-metanol como un sólido amarillo claro.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231,30), $\text{MS}(\text{ESI}) = 232 (\text{M}+\text{H}^+)$, Rf (n-heptano:acetato de etilo)

= 1:1) = 0,17.

4-Yodometil-5-isopropil-2-p-toliloxazol

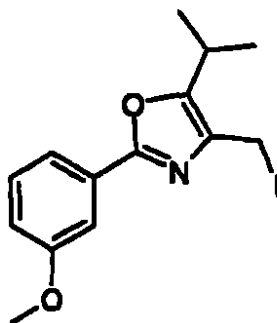
5



En 20 ml de tolueno se disuelven 500 mg de (5-isopropil-2-p-toliloxazol-4-il)metanol, junto con 690 mg de trifenilfosfina y 600 mg de imidazol. Se añaden 715 mg de yodo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añaden 10 ml de solución saturada de carbonato de sodio y 500 mg de yodo. Después de 10 minutos, la fase orgánica se separa, se lava dos veces con solución saturada de Na₂S₂O₃ y se seca sobre MgSO₄, y los disolventes se separan luego a presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando como fase móvil n-heptano:acetato de etilo = 10:1. Esto produce 400 mg de 4-yodometil-5-isopropil-2-p-tolil-oxazol como un sólido blanco. C₁₄H₁₆INO (341,19), MS(ESI): 342 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,75.

Análogamente a la síntesis del bloque constructivo de acuerdo con el procedimiento K, el hidrocloreuro de 2-amino-4-metil-3-oxopentanoato de etilo y el cloruro de 3-metoxibenzolillo dieron 4-yodometil-2-(3-metoxifenil)-5-isopropiloxazol.

20

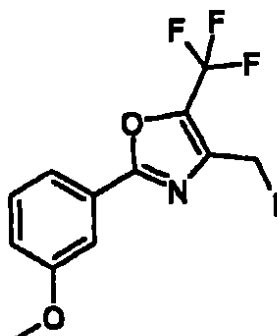


C₁₄H₁₆INO (357,19), MS(ESI): 358 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,60.

25

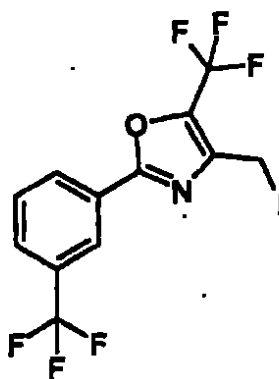
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-isopropil-2-p-toliloxazol, el 4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo y el cloruro de 3-metoxibenzolillo dieron 4-yodometil-2-(3-metoxifenil)-5-trifluorometiloxazol.

5



$C_{12}H_9F_3NO_2$ (383,11), MS(ESI): 384 (M+H+).

10 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-isopropil-2-p-toliloxazol, el 4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo y el cloruro de 3-trifluorometilbenzolillo dieron 4-yodometil-2-(3-trifluorometilfenil)-5-trifluorometiloxazol.

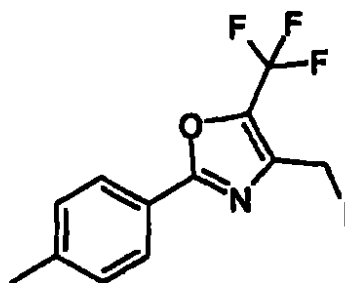


15

$C_{12}H_6F_6INO$ (421,08), MS(ESI): 422 (M+H+).

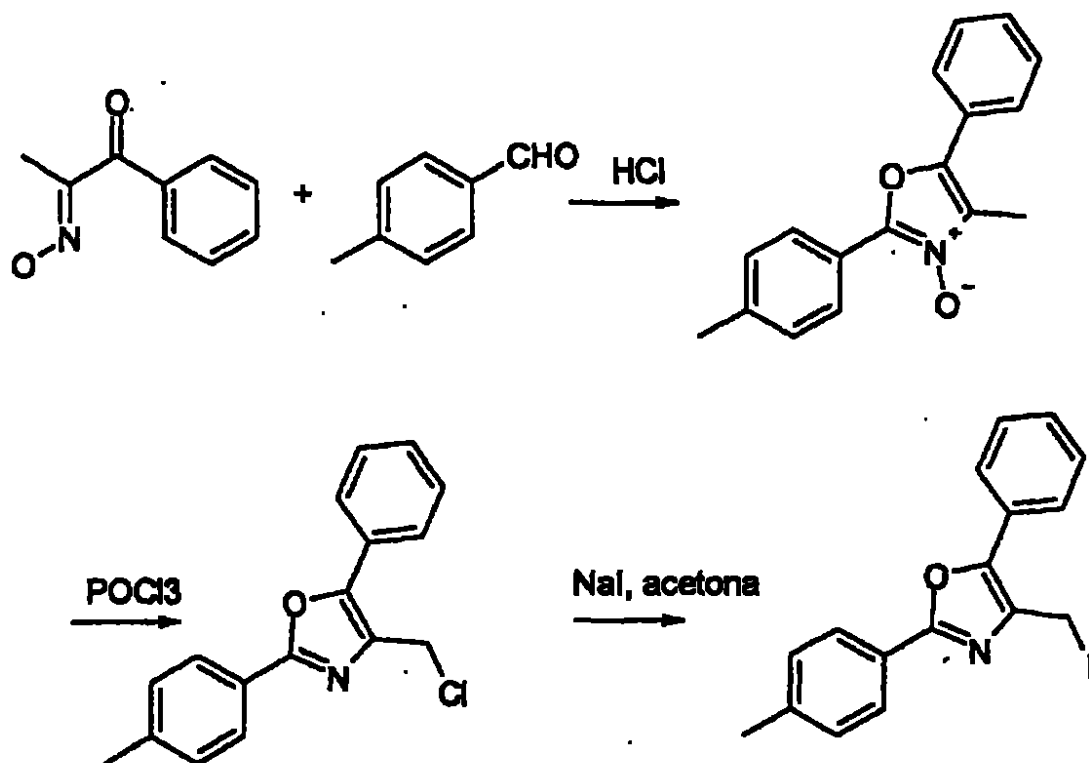
20 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-isopropil-2-p-toliloxazol, el 4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo y el cloruro de 4-metilbenzolillo dieron 4-yodometil-5-trifluorometil-2-p-toliloxazol.

56



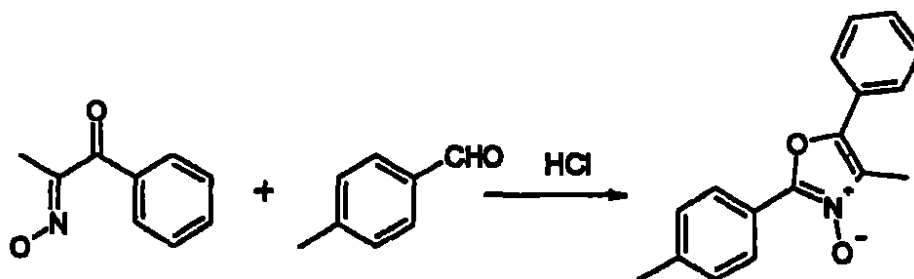
$C_{12}H_9F_3NO$ (367,11), MS(ESI): 368 (M+H).

5 Síntesis de los bloques constructivos de acuerdo con el procedimiento J:



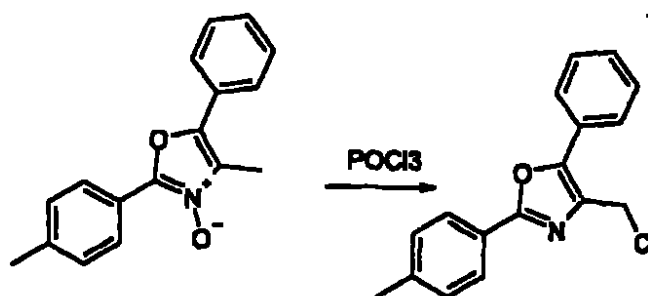
4-Metil-5-fenil-2-p-toliloxazol-3-óxido

10



Se añaden 12,5 g de 1-fenil-1,2-propanodiona-2-oxima y 10 ml de p-tolualdehído a 50 ml de ácido acético glacial, y se introduce gas HCl durante 30 minutos, enfriando con hielo. El producto precipita como el hidrocloreto por adición de metil terc-butil éter y se separa filtrando con succión y el precipitado se lava con metil terc-butil éter. El precipitado se suspende en agua y el pH se hace alcalino utilizando amoníaco. La mezcla se extrae tres veces, cada vez con 200 ml de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se separa luego a presión reducida. Esto produce 6,4 mg de 4-metil-5-fenil-2-p-tolil-oxazol-3-óxido como un sólido blanco. C₁₇H₁₅N₂O₂ (265,31), MS(ESI) = 266 (M+H⁺).

4-Clorometil-5-fenil-2-p-toliloxazol

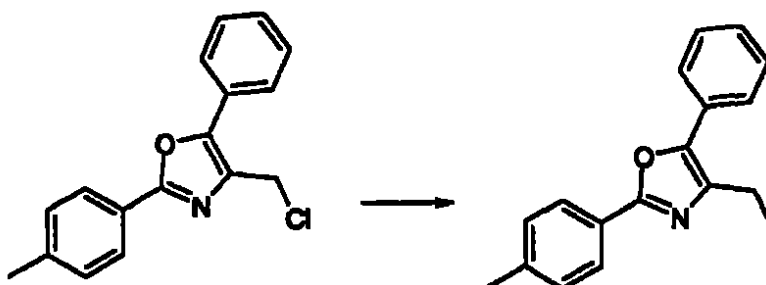


15

Se disuelven 6,4 g de 4-metil-5-fenil-2-p-toliloxanol-3-óxido en 50 ml de cloroformo, se añaden 2,4 ml de oxicloruro de fósforo y la mezcla se calienta a reflujo en ebullición durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, el pH se hace ligeramente alcalino utilizando amoníaco y la mezcla se extrae tres veces, cada vez con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄ y después se evapora el disolvente a presión reducida. Esto produce 5,4 mg de 4-clorometil-5-fenil-2-p-tolil-oxazol como un sólido amarillo. C₁₇H₁₄ClNO (283,76), MS(ESI) = 284 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo) 7:1 = 0,41.

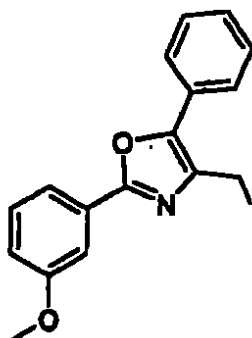
25

4-Yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol



- 5 Junto con 3 g de yoduro de sodio y en 150 ml de acetona, se calientan 1,8 g de 4-clorometil-5-fenil-2-p-toliloxazol a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añaden 300 ml de metil terc-butil éter, la mezcla se lava tres veces con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se seca sobre MgSO_4 y luego se separan los disolventes a presión reducida. Esto produce 2,7 mg de 4-yodometil-5-fenil-2-p-tolil-oxazol como un sólido amarillo claro. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}$ (375,21), MS(ESL): 376 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 10

- Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, 1-fenil-1,2-propanodiona-2-oxima y *m*-anisaldehído dieron 4-yodometil-2-(3-metoxifenil)-5-feniloxazol.
- 15

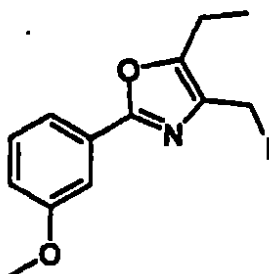


$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ (391,21), MS(ESI): 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

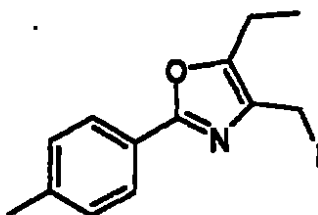
- Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, 1-etil-1,2-propanodiona-2-oxima y *m*-anisaldehído dieron 4-yodometil-5-etil-2-(3-metoxifenil)oxazol.

59



$C_{13}H_{14}NO_2$ (343,17), MS(ESI): 344 (M+H+).

- 5 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, 1-etil-1,2-propanodiona-2-oxima y p-tolualdehído dieron 4-yodometil-5-etil-2p-tolilazol.

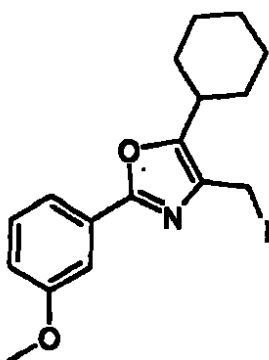


10

$C_{13}H_{14}INO$ (327,17), MS(ESI): 328 (M+H+).

- Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, 1-ciclohexil-1,2-propanodiona-2-oxima y m-anisalaldehído dieron 4-yodometil-5-ciclohexil-2-(3-metoxifenil)oxazol.

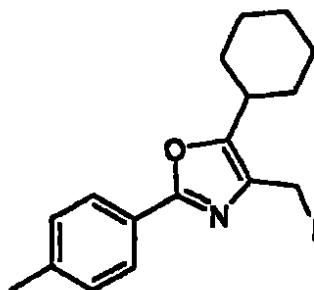
15



$C_{17}H_{20}INO_2$ (397,28), MS(ESI): 398 (M+H+).

20

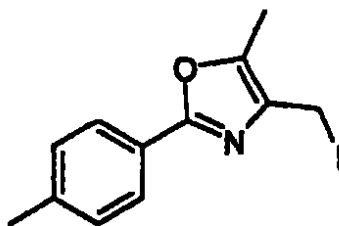
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, 1-ciclohexil-1,2-propanodiona-2-oxima y p-tolualdehído dieron 4-yodometil-5-ciclohexil-2-p-toliloxazol.



5

$C_{17}H_{20}INO$ (381,26), MS(ESI): 382 (M+H+).

Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y p-tolualdehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-p-toliloxazol.

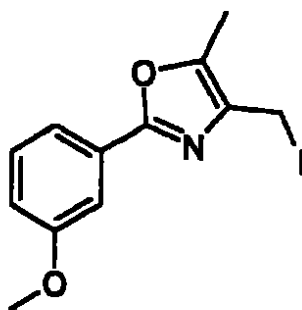


15

$C_{12}H_{12}INO$ (313,14), MS(ESI): 314 (M+H+).

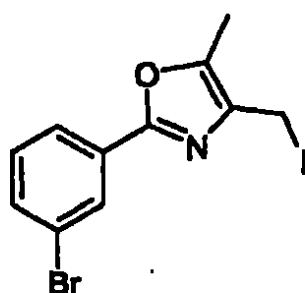
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y m-anisalaldehído dieron 4-yodometil-2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol.

20



C₁₂H₁₂NO₂ (329,14), MS(ESI): 330 (M+H⁺).

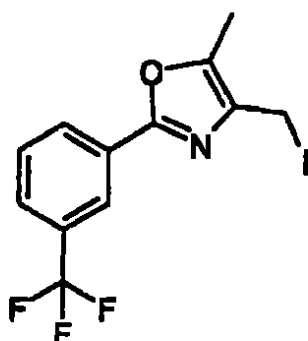
5 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y m-anisaldehído dieron 2-(3-bromofenil)-4-yodometil-5-metiloxazol.



10 **C₁₁H₉BrINO (377,011379,01), MS(ESI): 378/380 (M+H⁺).**

Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 3-trifluorometilbenzaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-(3-trifluorometilfenil)oxazol.

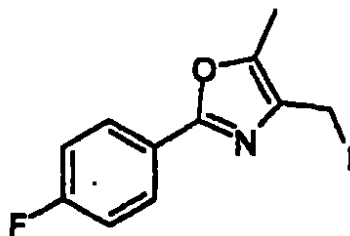
15



C₁₂H₉F₃INO (367,11), MS(ESI): 368 (M+H⁺).

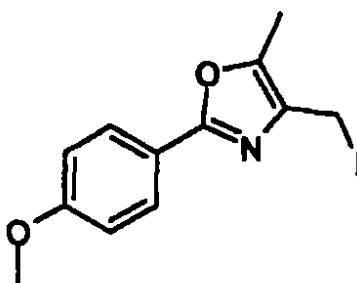
20 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 4-fluorobenzaldehído dieron 2-(4-fluorofenil)-4-yodometil-5-metiloxazol.

82



CH₁₁H₉FINO (317,10), MS(ESI): 318 (M+H⁺).

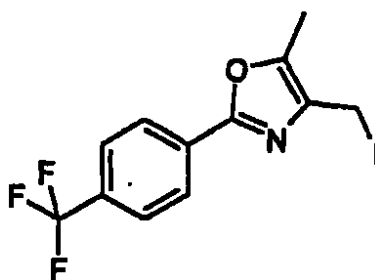
- 5 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 4-metoxibenzoxaldehído dieron 4-yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol.



10

C₁₂H₁₂INO₂ (329,14), MS(ESI): 330 (M+H⁺).

- 15 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 4-trifluorometilbenzaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol.

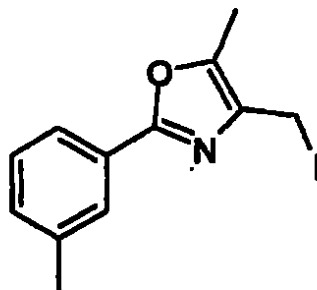


C₁₂H₉F₃INO (367,11), MS(ESI): 368 (M+H⁺).

20

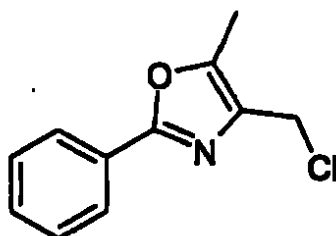
- Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y m-tolualdehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-m-

toliloxazol.



5 **C₁₂H₁₂INO (313,14), MS(ESI): 314 (M+H+).**

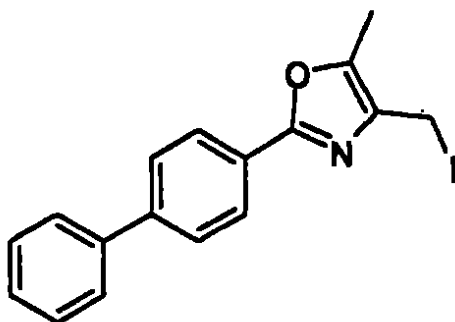
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y benzaldehído dieron 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol.



10

C₁₁H₁₀CINO (299,15), MS(ESI): 300 (M+H+).

15 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y p-fenilbenzaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2p-bifeniloxazol.

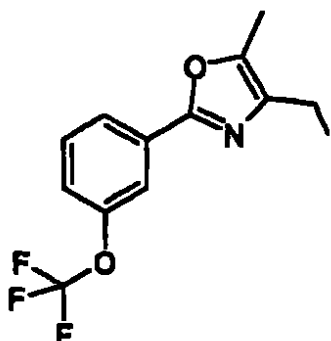


20

C₁₈H₁₃INO (375,21), MS(ESI):376 (M+H+).

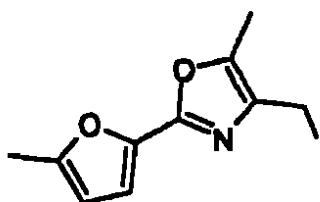
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 3-trifluorometoxibenzaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-(3-trifluorometoxifenil)oxazol.

5



C₁₂H₉F₃INO₂ (383,11), MS(ESI): 384 (M+H⁺).

10 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 5-metilfuran-2-carbaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)oxazol.

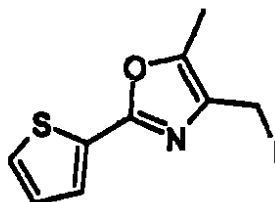


15

C₁₀H₁₀INO₂ (303,11), MS(ESI): 304 (M+H⁺).

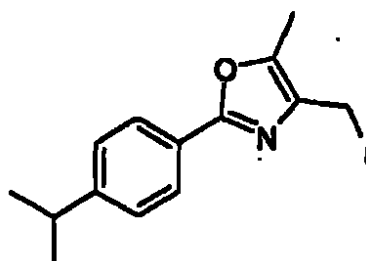
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y tiofeno-2-carbaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-2-tiofen-2-iloxazol.

20



C₉H₈INOS (305,14), MS(ESI): 306 (M+H⁺).

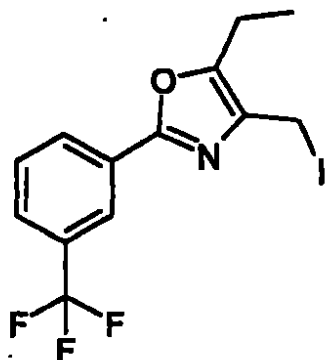
5 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, diacetilmonooxima y 4-isopropilbenzaldehído dieron 4-yodometil-2-(4-isopropilfenil)-5-metiloxazol.



10 **C₁₄H₁₆INO (341,19), MS(ESI): 342 (M+H⁺).**

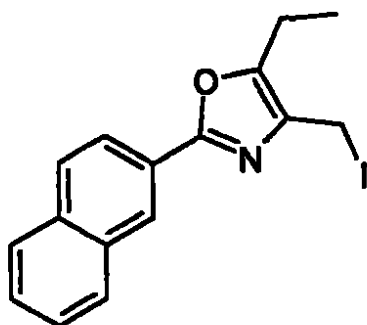
Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, pentano-2,3-diona-2-oxima y 3-trifluorometil-benzaldehído dieron 5-etil-4-yodometil-2-(3-trifluorometilfenil)oxazol.

15



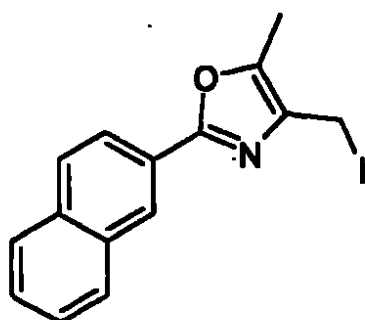
C₁₃H₁₁F₃INO (381,14), MS(ESI):382 (M+H⁺).

20 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, pentano-2,3-diona-2-oxima y naftaleno-2-carbaldehído dieron 5-etil-4-yodometil-2-naftalen-2-iloxazol.



C₁₆H₁₄I₁NO (383,20), MS(ESI):384 (M+H⁺).

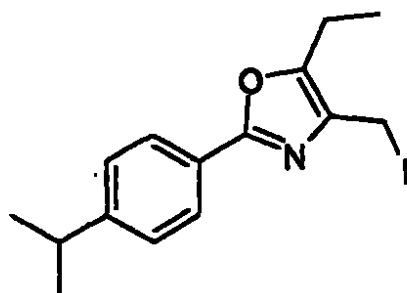
- 5 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, butano-2,3-diona-2-oxima y naftaleno-2-carbaldehído dieron 5-metil-4-yodometil-2-naftalen-2-iloxazol.



10

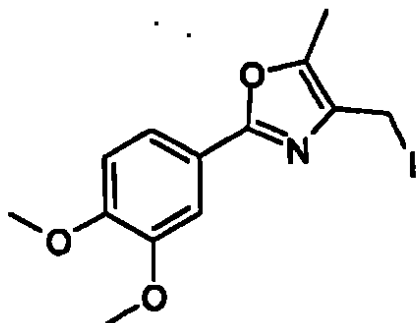
C₁₅H₁₂I₁NO (349,20), MS(ESI):350 (M+H⁺).

- 15 Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-toliloxazol, pentano-2,3-diona-2-oxima y 4-isopropil-benzaldehído dieron 5-etil-4-yodometil-2-(4-isopropilfenil)oxazol.



C₁₅H₁₈INO (355,22), MS(ESI):356 (M+H⁺).

Análogamente a la síntesis del bloque constructivo 4-yodometil-5-fenil-2-p-tolloxazol, diacetilmonooxima y 3,4-dimetoxibenzaldehído dieron 4-yodometil-5-metil-
5 2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol.



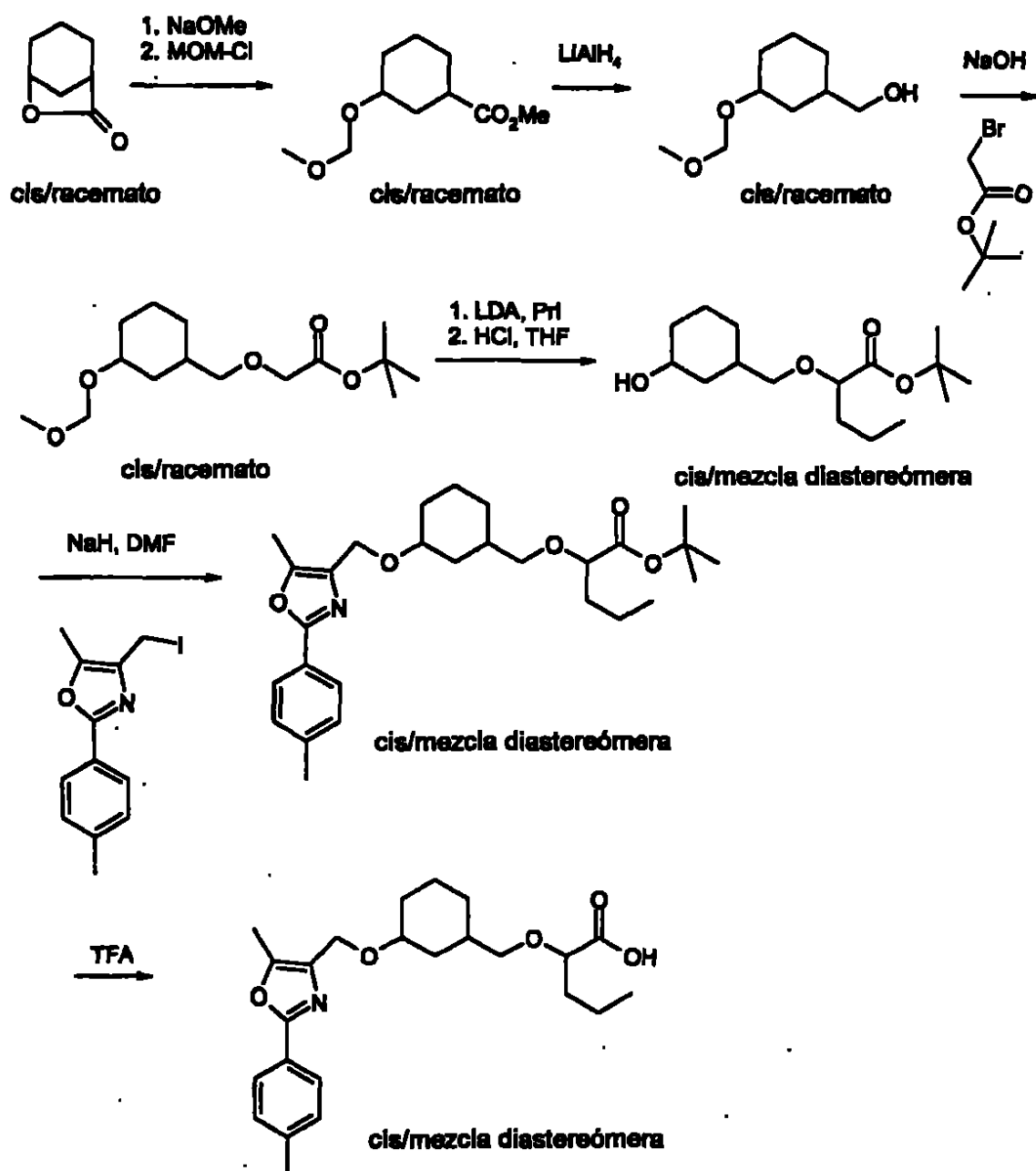
C₁₃H₁₄INO₃ (359,17), MS(ESI): 360 (M+H⁺).

10

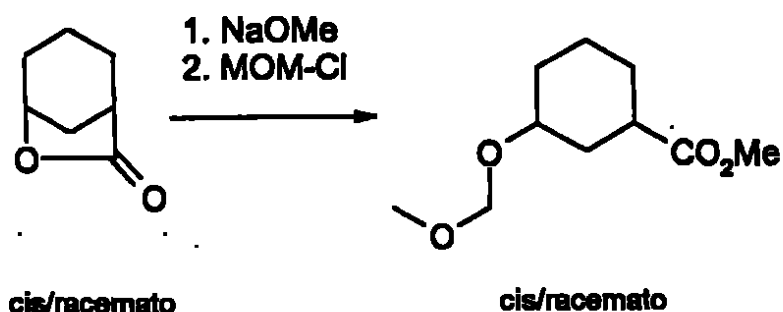
Todas las sustancias descritas a continuación tienen configuración cis en ciclohex-1,3-ileno.

Ejemplo 1:

Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-pentanoico:

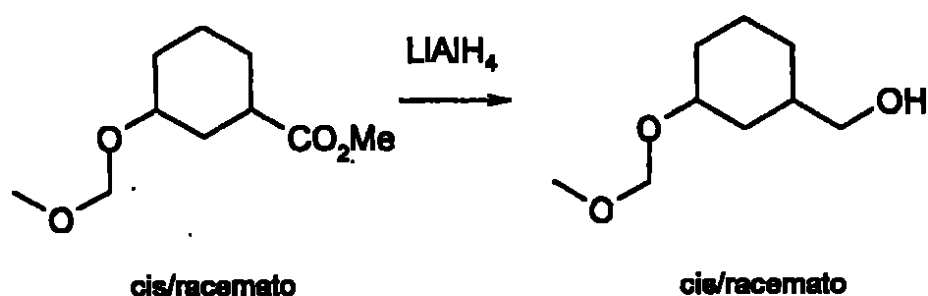


cis-3-(Metoximetoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo



- 5 Se disuelven 15 g de 6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ona en 150 ml de metanol, se añaden 13 g de metóxido de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añaden 13,7 ml de ácido acético glacial y se destila la mayor parte del disolvente a presión reducida. El residuo se recoge en agua y se extrae tres veces, cada vez con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre
- 10 MgSO_4 y después se concentran a presión reducida. Esto produce 18,8 g del éster metílico como un aceite incoloro. Este aceite se disuelve en 150 ml de diclorometano, se añaden 19,2 g de cloruro de metoximetilo y 23,2 g de diisopropiletilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se añaden 250 ml de solución saturada de NH_4Cl y 200 ml de agua a la solución y se separa la fase orgánica. La
- 15 fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Esto produce 22,2 g de cis-3-(metoxietoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo como un aceite amarillo. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202), MS(ESI): 203 (MH⁺).

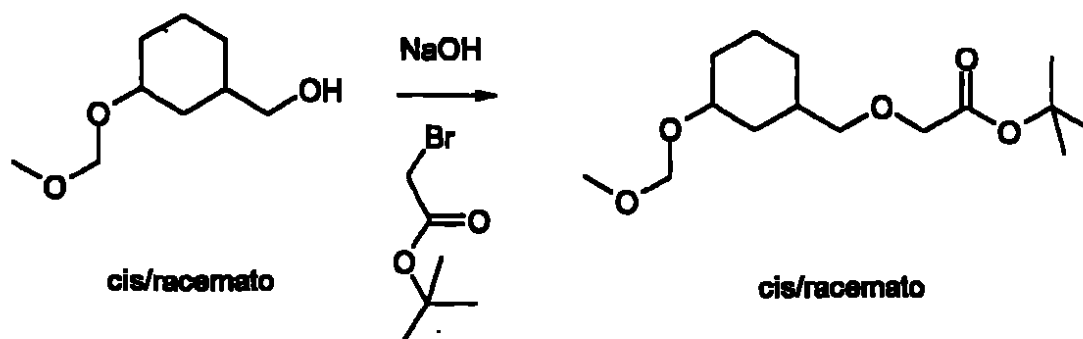
20 **cis-(3-Metoximetoxiciclohexil)metanol:**



- Se disuelven 9,0 g de cis-3-metoximetoxiciclohexanocarboxilato de metilo en
- 25 280 ml de dietil éter, se añaden 2,2 g de LiAlH_4 y la mezcla se agita a temperatura

ambiente. Después de 4 h, a 0°C, se añaden 10 ml de acetato de etilo y después se añaden gota a gota 15 ml de NaOH 10N. La suspensión se agita durante 1 h, se añade MgSO₄, se filtra la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentra, dando 7,0 g de (cis-3-metoximetoxiciclohexil)metanol como un aceite incoloro. C₉H₁₈O₃ (174), MS(ESI): 175 (MH⁺).

(cis-3-Metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo:

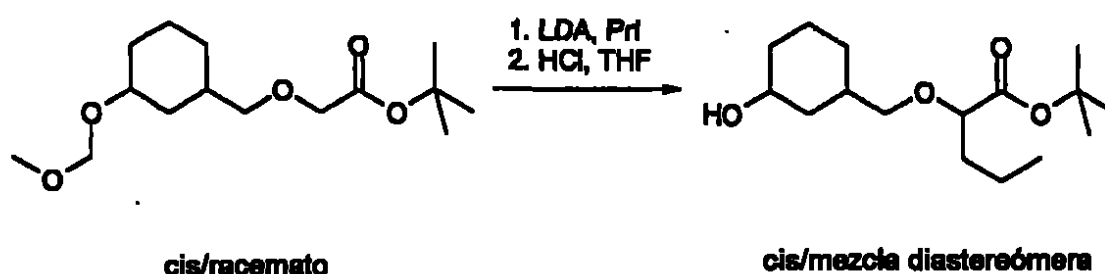


10

Se disuelven 1,0 g de (cis-3-metoximetoxiciclohexil)metanol y 3,3 g de bromoacetato de terc-butilo en 30 ml de tolueno y se añaden 0,50 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. La suspensión se enfría a 10°C. Se añaden 10 ml de NaOH con una actividad del 50% a la suspensión. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y después de 3 h la fase acuosa se separa y se extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. La cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 10/1 → 2/1) produce 1,10 g de (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro. C₁₅H₂₈O₅ (288), LCMS(ESI): 306 (M+H₂O).

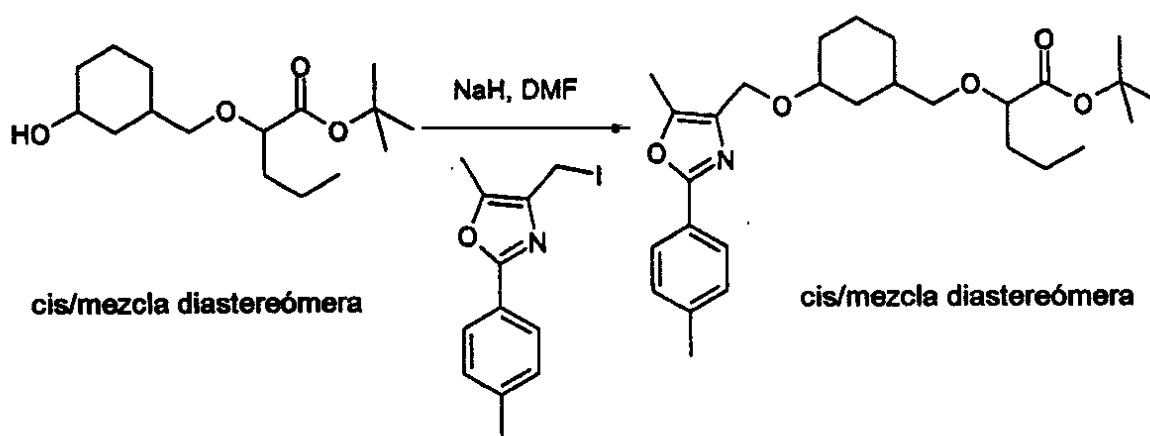
20

2-(cis-3-Hidroxiciclohexilmetoxi)pentanoato de terc-butilo:



Se disuelven 200 mg de (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Después se añaden gota a gota 0,7 ml de solución 2M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C y después se calienta a 0°C (baño de hielo) y se agita a esta temperatura durante 20 minutos. Luego se añaden 600 mg de yoduro de propilo en 2 ml de tetrahidrofurano y la solución se agita a 0°C durante 2,5 h más. Se añaden 15 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran (rendimiento: 240 mg de producto bruto). El residuo se recoge en 2 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,5 ml de HCl conc. y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluye con agua y metil terc-butil éter, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Esto produce 130 mg de 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-pentanoato de terc-butilo como un aceite amarillo. NMR (CDCl₃) mezcla de diastereómeros: 3,55-3,67 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1 H), 3,07-3,18 (m, 1 H), 1,91-2,13 (m, 2H), 1,11-1,82 (m, 14H), 1,48 (s, 9H).

2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]pentanoato de terc-butilo:

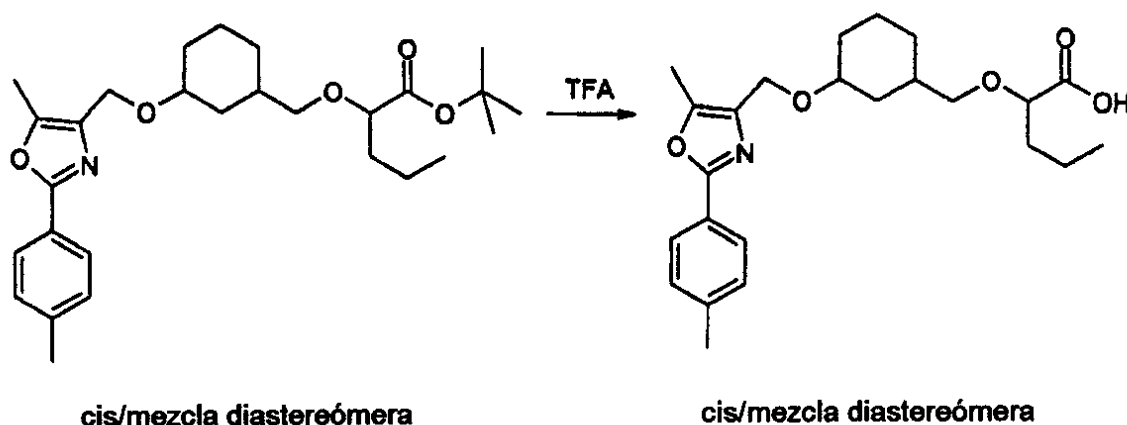


Se disuelven 130 g de 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxil)pentanoato de terc-butilo en 3 ml de dimetilformamida y se añaden 20 mg de NaH (95%). Después de 60 minutos de agitación se añaden 350 mg de yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo en 1 ml de dimetilformamida a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente

- durante 2 h. Después se añaden 10 ml de metil terc-butil éter, 5 ml de agua y 10 ml de solución saturada de NaCl. Se separan las fases, la fase acuosa se extrae una vez con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 99/1 -> 10/1). Esto produce 20 mg del 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]pentanoato de terc-butilo bruto como un aceite amarillo. C₂₈H₄₁NO₅ (471), LCMS (ESI): 472 (MH⁺).

Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]pentanoico:

10

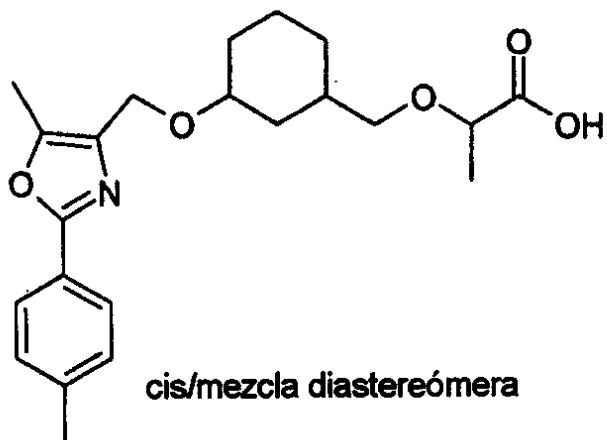


- Se agitan 20 mg de 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-pentanoato de terc-butilo en 1 ml de ácido trifluoroacético durante una noche. La solución se concentra completamente y se purifica por HPLC, dando 15 mg de ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]pentanoico 7. C₂₄H₃₃NO₅ (415), MS(ES⁺) 416 (MH⁺).

Ejemplo 2

- 20 Análogamente al Ejemplo 1, (cis-3-metoximetoxyciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo, yoduro de metilo y yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico. C₂₂H₂₉NO₅ (387), LCMS(ES⁺) 388 (MH⁺).

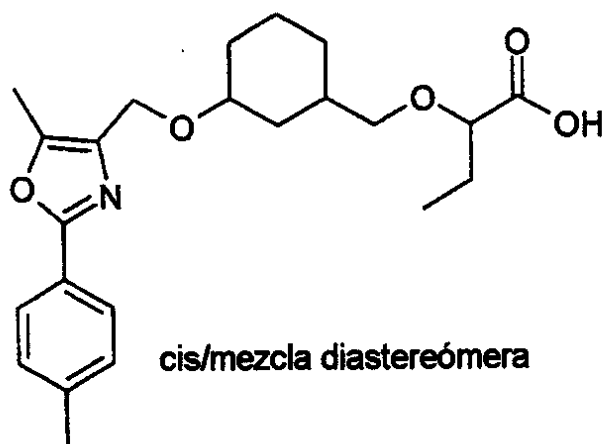
73



Ejemplo 3

Análogamente al Ejemplo 1, (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de
 5 terc-butilo, yoduro de etilo y yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-[3-
 (5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]butírico.

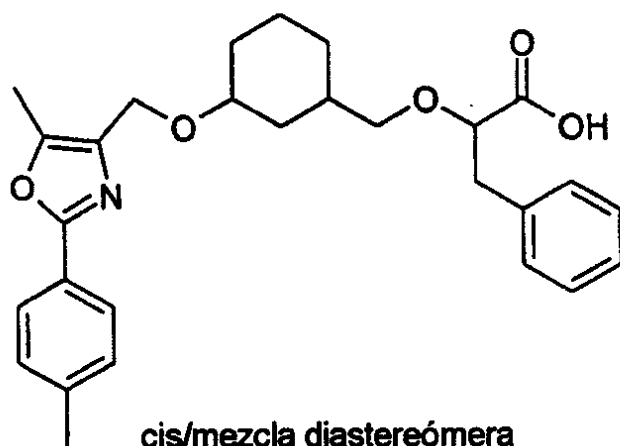
C₂₃H₃₁NO₅ (401), LCMS(ES⁺) 402 (MH⁺).



10

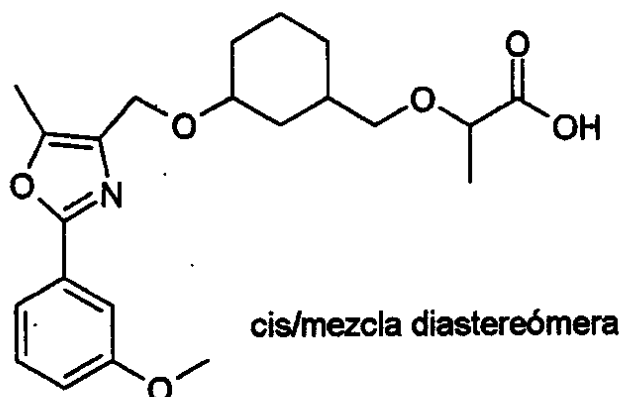
Ejemplo 4

Análogamente al Ejemplo 1, (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de
 terc-butilo, bromuro de bencilo y yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo dan ácido
 2-[3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-3-fenilpropiónico. C₂₈H₃₃NO₅
 15 (463), LCMS (ES⁺):464 (MH⁺).



Ejemplo 5

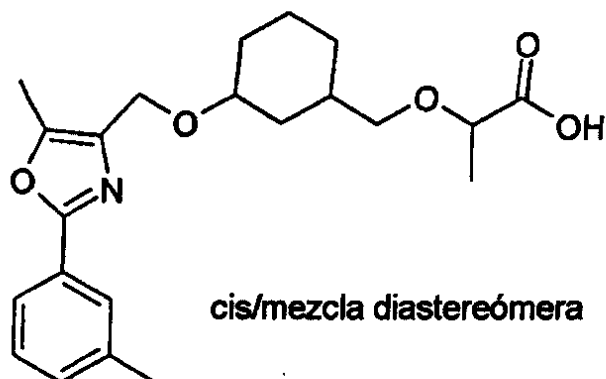
Análogamente al Ejemplo 1, (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de
 5 terc-butilo, yoduro de etilo y yoduro de 5-metil-2-(3-metoxifenil)oxazol-4-ilmetilo dan
 ácido 2-[-3-(5-metil-2-(3-metoxifenil)oxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico.
 C₂₂H₂₉NO₆ (403), LCMS(ES⁺) 404 (MH⁺).



10

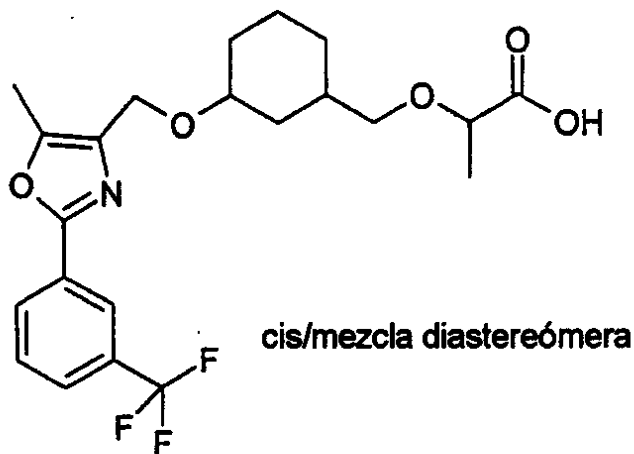
Ejemplo 6

Análogamente al Ejemplo 1, cis-(3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de
 terc-butilo, yoduro de metilo y yoduro de 5-metil-2-m-toliloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-
 [cis-3-(5-metil-2-m-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico. C₂₃H₃₁NO₅
 15 (401), LCMS(ES⁺) 402 (MH⁺).



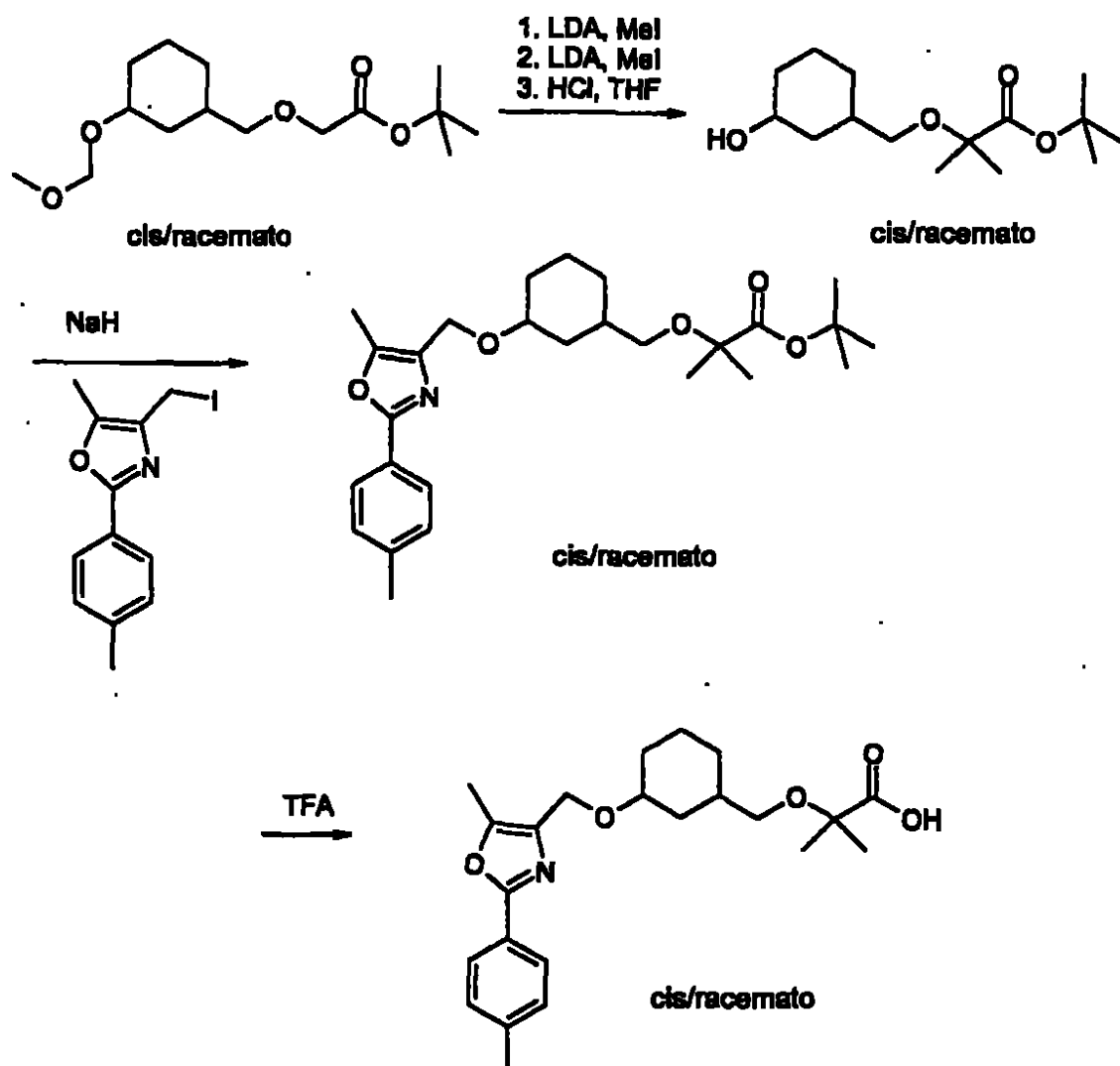
Ejemplo 7

Análogamente al Ejemplo 1, cis-(3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo, yoduro de metilo y yoduro de 5-metil-2-(3-trifluorometilfenil)-oxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-(3-trifluorometilfenil)-oxazol-4-ilmetil)ciclohexilmetoxi]propiónico. C₂₂H₂₉F₃NO₅ (441), LCMS(ES⁺) 442 (MH⁺).

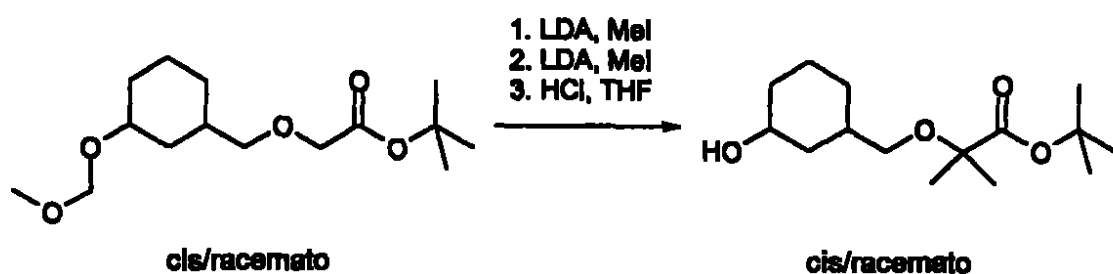


Ejemplo 8

Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico:



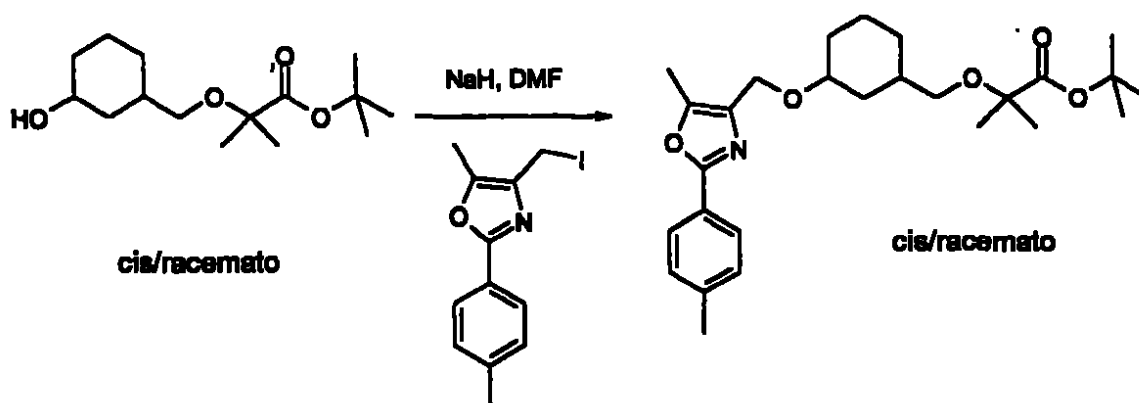
5 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo:



Se disuelven 300 mg de (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo

- seco/acetona). Después se añaden gota a gota 1,5 ml de una solución 2M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C durante 90 min y después se calienta a 0°C (baño de hielo), se añaden 1,41 mg de yoduro de metilo y 1,5 ml de tetrahidrofurano y la solución se agita a 0°C durante 1 h más. Se añaden 1 ml de HCl (conc.) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran (rendimiento: 320 mg de producto bruto). El producto bruto se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Después se añaden gota a gota 1,5 ml de solución 2M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C durante 90 min y después se calienta a 0°C (baño de hielo), se añaden 1,41 g de yoduro de metilo y 1,5 ml de tetrahidrofurano y la solución se agita a 0°C durante 1 h. Se añade 1 ml de HCl (conc.) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran (rendimiento: 350 mg de producto bruto). El residuo se recoge en 1 ml de tetrahidrofurano, se añade 1 ml de HCl conc. y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla se diluye con agua y acetato de etilo, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 2/1) dando 200 mg de 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite amarillo. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (272,20), MS(ESI): 273,4 (MH⁺).

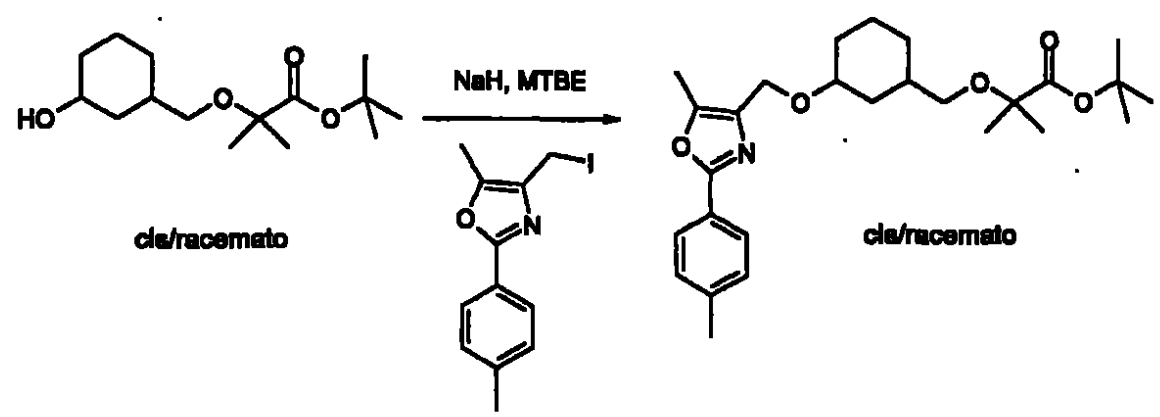
- 2-[cis-3-(5-Metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo:



Se disuelven 200 g de 2-(cis-3-hidrox ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo en 5 ml de dimetilformamida y se añaden 20 mg de NaH (95%). Después de 60 minutos de agitación se añaden 460 mg de yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo en 1,5 ml de dimetilformamida a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añaden 10 ml de metil terc-butil éter y 10 ml de solución saturada de NH₄Cl. Se separan las fases, la fase acuosa se extrae una vez con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 5/1 -> 1/1). Se obtienen 200 mg del 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]2-metilpropionato de terc-butilo bruto como un aceite amarillo. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS (ESI): 458 (MH⁺).

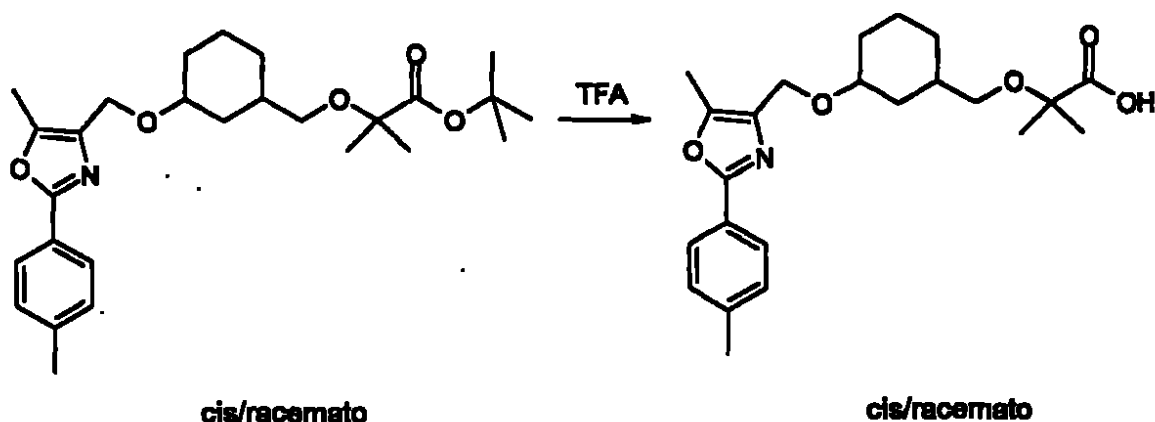
Síntesis mejorada de 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]2-metilpropionato de terc-butilo:

15



Se disuelven 50 mg de 2-(cis-3-hidrox ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo en 0,5 ml de dimetilformamida y se añaden 22 mg de NaH (80%). Después de 30 minutos de agitación, se añaden 112 mg de yoduro de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo a temperatura ambiente. La mezcla se pone en un baño de ultrasonidos durante 10 min y después se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añaden 10 ml de metil terc-butil éter, ml de agua y 10 ml de agua. Se separan las fases, la fase acuosa se extrae una vez con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 5/1 -> 1/1). Se obtienen 60 mg del 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite amarillo. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS(ESI): 458 (MH⁺).

Ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metil-propiónico:



5

Se agitan 200 mg de 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo en 2 ml de ácido trifluoroacético durante 1 h. La solución se concentra completamente y se purifica por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo 5/1) dando 66 mg de ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico.

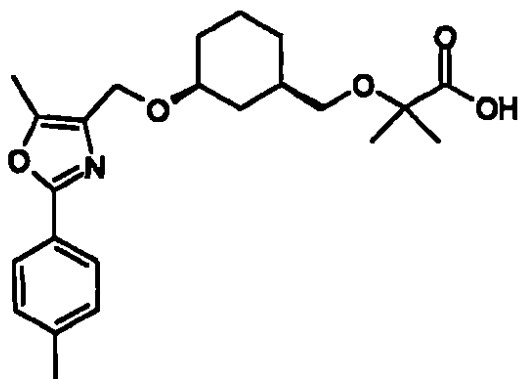
10

C₂₃H₃₁NO₅ (401,51), MS(ES⁺) 402,29 (MH⁺).

Ejemplo 8a:

Ácido 2-[(1R,3S)-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico

15



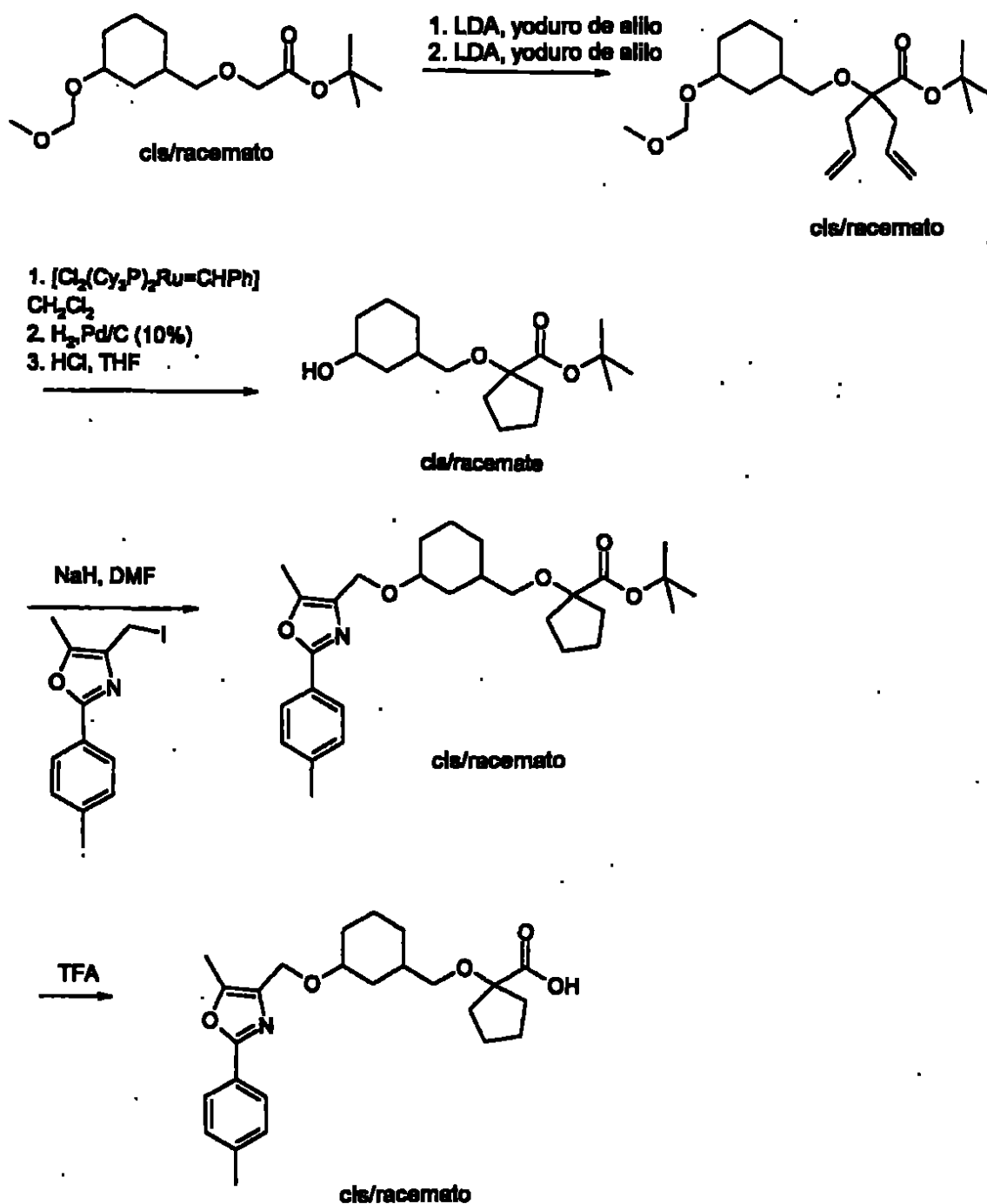
Partiendo de un 2-[(1R,3S)-cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo enantiómeramente puro, se obtiene ácido 2-[(1R,3S)-cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51), MS(ES⁺) 402,29 (MH⁺).

20

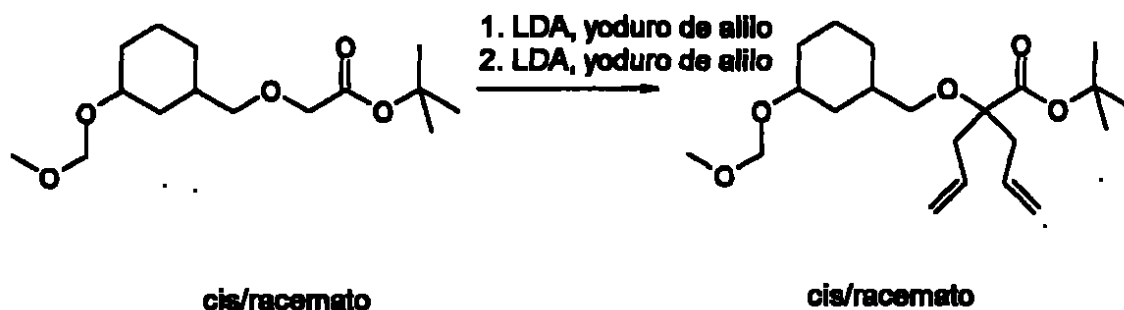
Ejemplo 9:

Ácido 1-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-ciclopentano-carboxílico:

5

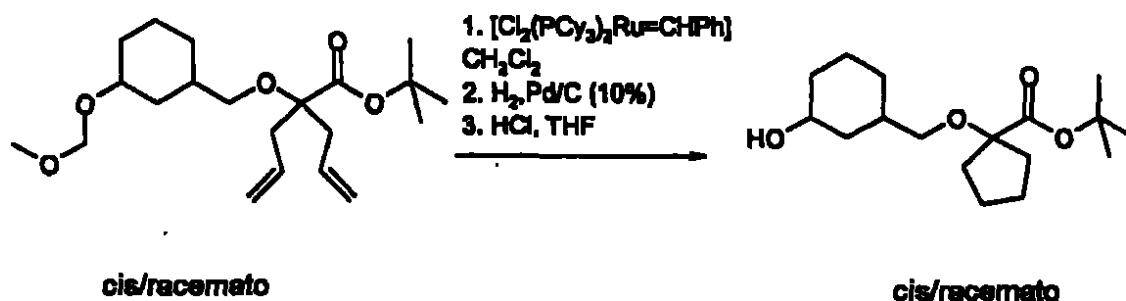


2-Alil-2-(cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)pent-4-enoato de terc-butilo:



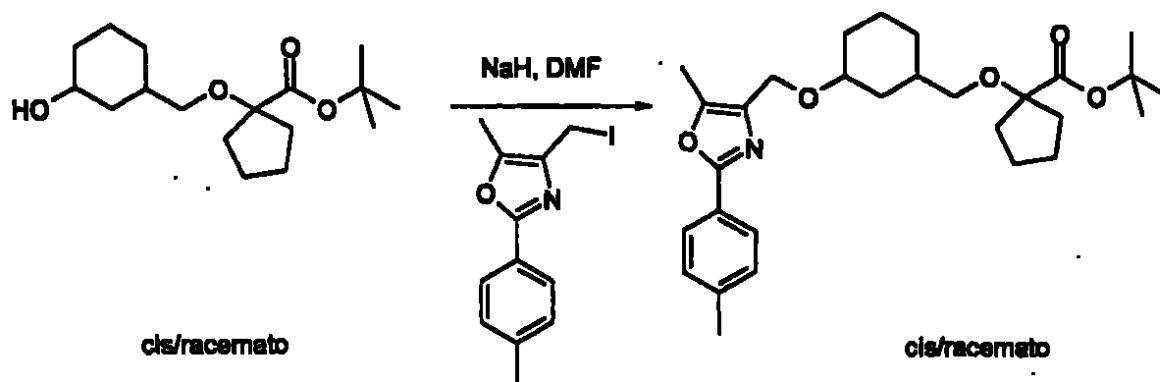
- 5 Se disuelven 200 mg de (cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)acetato de terc-butilo en 6 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Después se añaden gota a gota 1,05 ml de una solución 2M de diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano/hexano. Inicialmente la solución se agita a -78°C y después a 0°C , en cada caso durante 20 minutos, y se añaden 0,85 g de
- 10 bromuro de alilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano a 0°C . La solución se agita a 0°C durante 30 min. Se añade 1 ml de una solución saturada de NH_4Cl y 5 ml de acetato de etilo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se
- 15 cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1,0/1), dando 160 mg de producto monoalilado. Este se disuelve en 6 ml de tetrahidrofurano abs. y se enfría a -78°C (baño de hielo seco/acetona). Se añaden gota a gota 1,05 ml de una solución 2M de diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano/hexano. La solución se agita inicialmente a -78°C y después a 0°C , en cada caso durante 20 min, y se añaden 0,85 g de bromuro de alilo en 1,5 ml de tetrahidrofurano a 0°C . La solución se agita a 0°C
- 20 durante 2 h. Se añaden 1 ml de una solución saturada de NH_4Cl y 5 ml de acetato de etilo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 5/1), dando 140 mg de 2-alil-2-(cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)pent-4-enoato de terc-butilo como un aceite
- 25 amarillo. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (368,52), MS(ESI): 296,25 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$).

(cis-3-Hidroxíciclohexilmetoxi)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo:



- 5 Se disuelven 140 mg de 2-ali-2-(cis-3metoximetoxiciclohexilmetoxi)pent-4-enoato de terc-butilo en 5 ml de diclorometano, se añaden 10 mg de catalizador de Grubbs ($\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$) en atmósfera de Ar y la mezcla se agita a 40°C durante 48 h. Se añaden 10 ml de heptano/acetato de etilo (3/1) y la solución se filtra a través de sílice. Esto produce 100 mg de 1-(cis-3-metoximetoxiciclohexilmetoxi)-
- 10 ciclopent-3-enocarboxilato de terc-butilo como un aceite pardo. Éste se disuelve en 2 ml de MeOH, se desgasifica y se satura con Ar. Luego se añaden 30 mg de Pd/C (10%) y la mezcla se desgasifica de nuevo. La solución se satura con hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La dilución con 20 ml de acetato de etilo y la filtración a través de Celite dan 100 mg de 1-(cis-3-metoximetoxiciclohexil-
- 15 metoxi)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo. Éste se recoge en 2 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,5 ml de HCl (conc.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se neutraliza con NaHCO_3 saturado y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (heptano/acetato de
- 20 etilo 10/1 $\rightarrow$ 1/1) da 57 mg de 1-(cis-3-hidroxíciclohexilmetoxi)-ciclopentanocarboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo. Para la etapa siguiente, se utiliza este producto en estado puro.

1-[cis-3-(5-Metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]ciclopentano-carboxilato de terc-butilo:

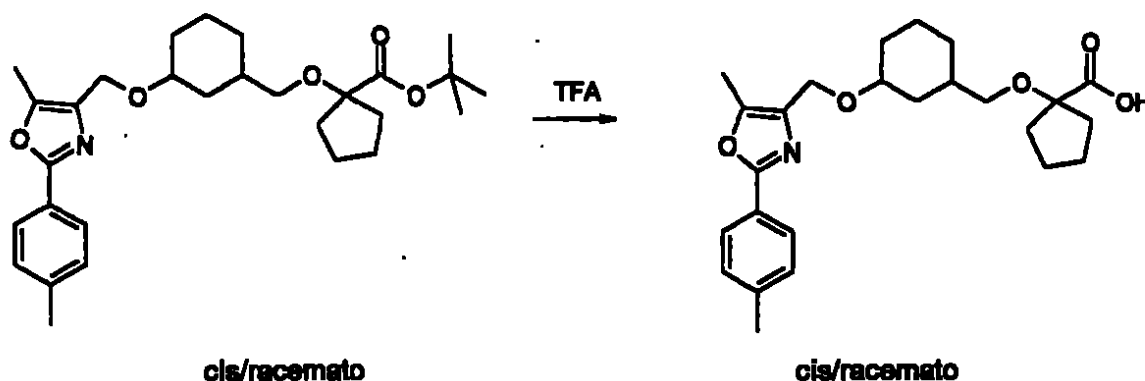


5

Se disuelven 57 mg de 1-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)ciclopentanocarboxilato de terc-butilo en 3 ml de dimetilformamida y se añaden 10 mg de NaH. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfría a 0°C, y se añaden gota a gota 150 µl de metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se diluye con metil terc-butil éter y solución saturada de NaCl. La fase acuosa se separa y extrae con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 99/1 → 10/1) da 20 mg de una mezcla de productos que, según la LCMS, contiene el 1-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-ciclopentanocarboxilato de terc-butilo deseado. Esta mezcla se utiliza en la siguiente etapa sin más purificación. C₂₉H₄₁N₅O₅ (483,65), LCMS (ES): 484,2 (M H⁺).

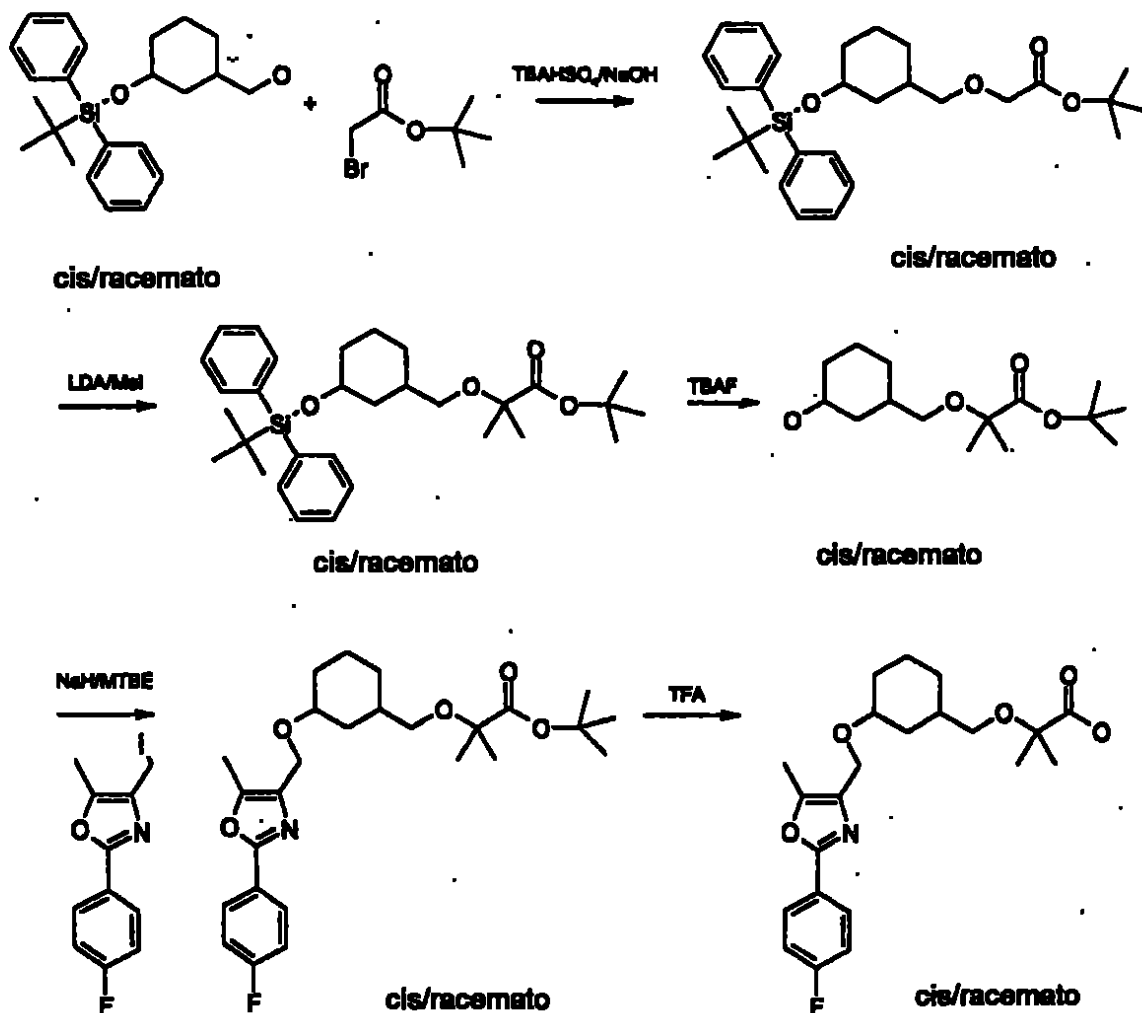
Ácido 1-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]ciclopentano-carboxílico:

20

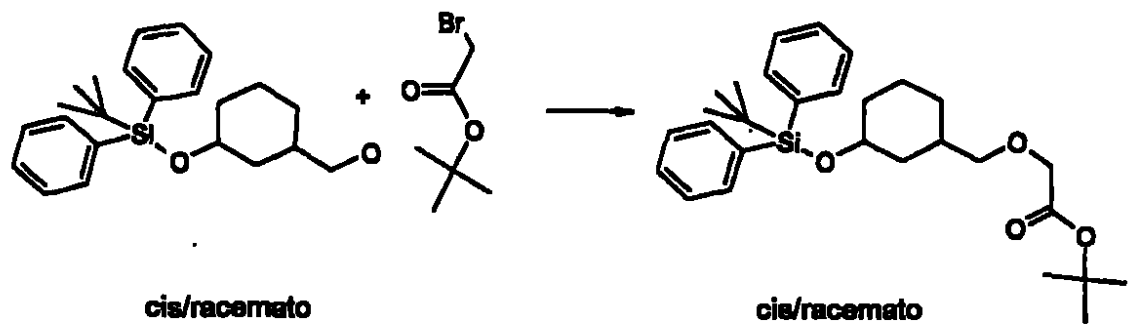


20 mg de 1-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]-ciclopentanocarboxilato de terc-butilo impuro se agitan en 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentra completamente y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 10/1 -> 1/1 -> metil terc-butil éter), dando 7,5 mg de ácido 1-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]ciclopentanocarboxílico. C₂₅H₃₃NO₅ (427,55); LCMS 428,2 (MH⁺).

10 Ejemplo 10:



cis-3-(terc-Butildifenilsilaniloxi)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo

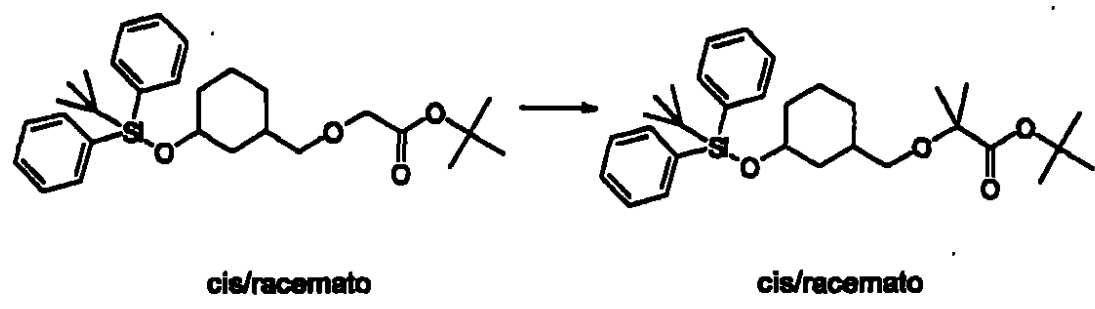


5 25 g de [cis-3-(terc-butildifenilsilaniloxi)ciclohexil]metanol, junto con 40 g de bromoacetato de terc-butilo y 6,9 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, se disuelven en 300 ml de tolueno, y después se añaden gota a gota 200 ml de NaOH (50% actividad) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h y después se calienta a temperatura ambiente. Se separa el disolvente y la mezcla se extrae con 3 x 100 ml de metil terc-butil éter. Después de la tercera extracción, la fase acuosa se acidula y se extrae una vez más con 200 ml de metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se extraen con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO₄, y el disolvente se separa a presión reducida. Esto da 27,8 g de cis-3-(terc-butildifenilsilaniloxi)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo como un aceite amarillo.

10

15 C₂₉H₄₂O₄Si (482,74), MS(ES): 483 (M+H⁺).

2-[cis-3-(terc-Butildifenilsilaniloxi)ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo

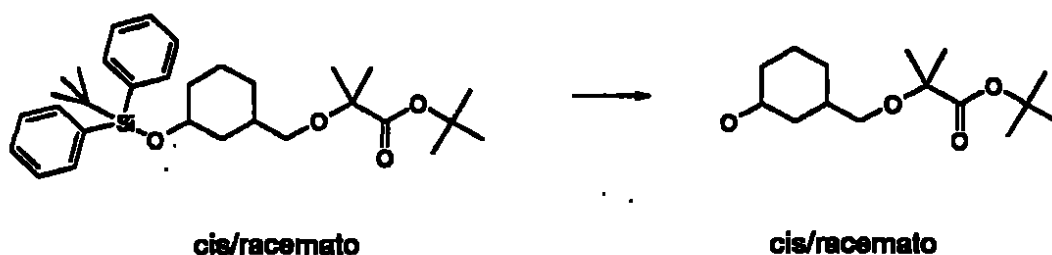


20 En un matraz con 3 bocas y 1 l de capacidad, que se había secado con calefacción, se cargan inicialmente 20,0 g de cis-3-(terc-butildifenilsilaniloxi)ciclohexilmetoxi]acetato de terc-butilo disuelto en 200 ml de tetrahidrofurano seco y enfriado -78°C, y se añaden gota a gota lentamente 83 ml de diisopropilamiduro de litio (2N en

- tetrahidrofurano) procurando que la temperatura interna no supere los -65°C . Después la mezcla se calienta a 0°C y se agita durante 1 h, en el transcurso de la cual el color de la solución vira al amarillo. La mezcla se enfría de nuevo a -70°C , después se añaden gota a gota 35,27 g de yoduro de metilo y la mezcla se agita a 0°C durante 3 h. Se comprueba la reacción (TLC y LCMS), observándose la formación de un nuevo producto (el compuesto monometílico). Se añaden 200 ml de solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrae con agua/metil terc-butil éter. Esto da el producto bruto como un aceite rojo oscuro que se convierte sin purificarlo y en la misma secuencia de reacciones en el compuesto dimetilico geminal.
- El producto bruto se purifica sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 50:1 $\rightarrow$ 10:1). Esto da 16 g de 2-[cis-3-(terc-butildifenilsilanilo)oxi]ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite amarillo claro.

$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ (510,80), MS(ESI): 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

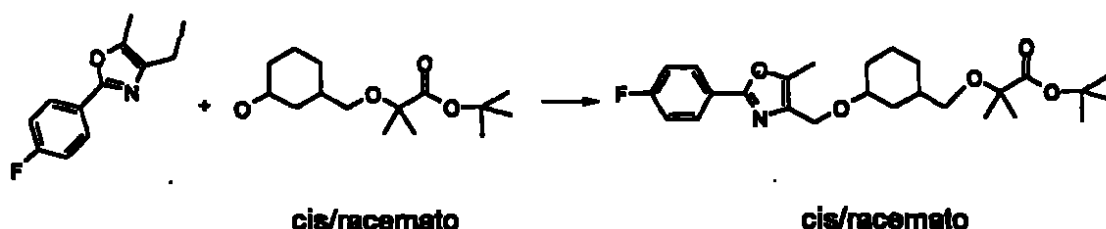
- 2-(cis-3-Hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metil-propionato de terc-butilo



- 16 g de 2-[cis-3-(terc-butildifenilsilanilo)oxi]ciclohexilmetoxi]-2-metilpropionato de terc-butilo se disuelven en 100 ml de acetonitrilo, y se añaden 62 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1N en tetrahidrofurano). Después de 2 h de agitación a 60°C , la reacción ha terminado y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se extrae en agua/acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 15:1 - 1:1). Esto da 16 g del producto 2-(cis-3-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite incoloro.

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$ (272,39), MS(ESI): 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-{cis-3-[2-(4-Fluorofenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi}-2-metilpropionato de terc-butilo



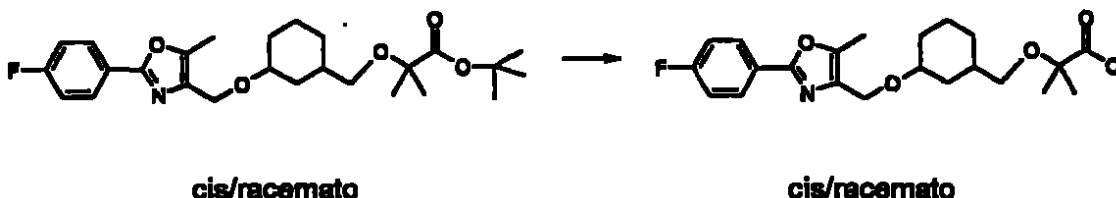
5

Se disuelven 0,05 g del alcohol 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo en metil terc-butil éter, y se añaden 15 mg de hidruro de sodio. Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 0,12 g de 2-(4-fluorofenil)-4-yodometil-5-metiloxazol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Después de la adición de 2 ml de HCl 1N, el producto se extrae con acetato de etilo (2 x 5 ml), se separa el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purifica después por HPLC. Esto da 0,08 g del compuesto 2-{cis-3-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi}-2-metilpropionato de terc-butilo como un aceite incoloro.

15

C₂₆H₃₆FNO₅ (461,58), MS(ESI): 462 (M+H⁺)

Ácido 2-{cis-3-[2-(4-Fluorofenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi}-2-metilpropiónico



20

Se disuelven 0,07 g de 2-{cis-3-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi}-2-metil propionato de terc-butilo en 1 ml de diclorometano, se añade 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se vigila la reacción (LCMS), observándose la conversión completa después de 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae con agua/diclorometano y, después de separar el disolvente a presión reducida, se purifica por HPLC preparativa. Esto da 0,06 g del ácido carboxílico ácido 2-{cis-3-[2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexil-

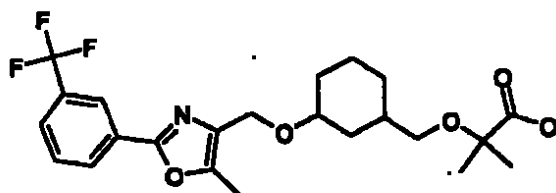
25

metoxi}-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

C₂₂H₂₈FN₀₅ (405,47), MS(ESI): 406 (M+H⁺)

Ejemplo 11:

- 5 Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-((1S,3R)-cis-3-[2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi)-2-metilpropiónico.



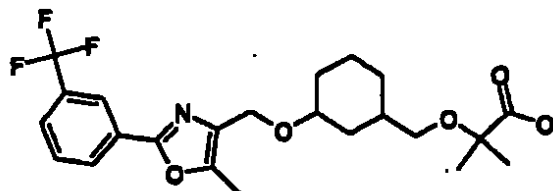
10

cis/racemato

C₂₃H₃₁NO₆ (417,50) MS(ESI): 418 (M+H⁺)

Ejemplo 12:

- 15 Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 2-(3-trifluorometilfenil)-5-metiloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-((1S,3R)-3-[2-(cis-3-trifluorometilfenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi)-2-metilpropiónico.



20

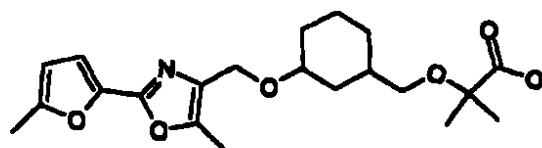
cis/racemato

C₂₃H₂₈F₃NO₅ (455,47) MS(ESI): 456 (M+H⁺)

Ejemplo 13:

- 25 Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)oxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-

metil-2-[(1R,3S)-cis-3-[5-metil-2-(5-metilfuran-2-il)oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi]-propiónico.



cis/racemato

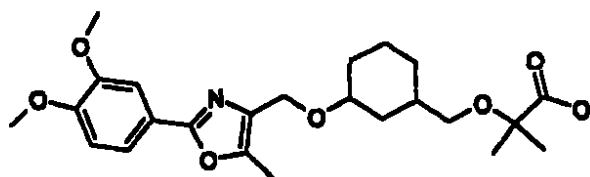
5

C₂₁H₂₉NO₆ (391,46) MS(ESI): 392 (M+H⁺)

Ejemplo 14:

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-[(1R,3S)-cis-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico.

10



cis/racemato

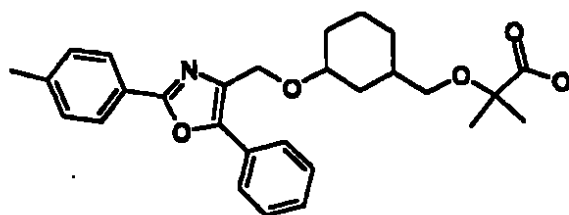
15

C₂₄H₃₃NO₇ (447,53) MS(ESI): 448 (M+H⁺)

Ejemplo 15:

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 5-fenil-2-p-toliloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-metil-2-[(1R,3S)-cis-3-(5-fenil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico.

20



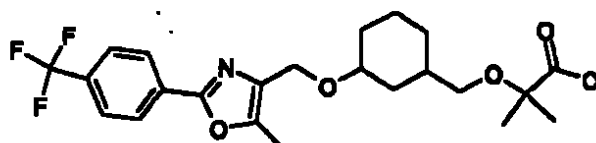
cis/racemato

C₂₈H₃₃NO₅ (463,57) MS(ESI): 464 (M+H⁺)

5 **Ejemplo 16:**

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-metil-2-[(1R,3S)-cis-3-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi]propiónico

10



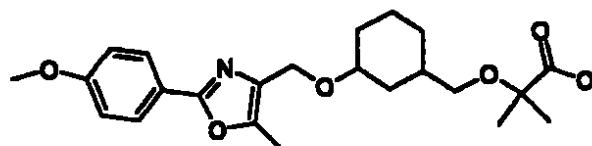
cis/racemato

C₂₃H₂₈F₃NO₅ (455,47) MS(ESI): 456 (M+H⁺)

15 **Ejemplo 17:**

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(cis-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-[(1R,3S)-cis-3-[2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi]-2-metilpropiónico.

20

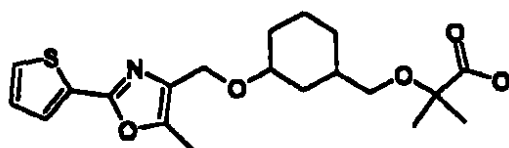


cis/racemato

C₂₃H₃₁NOS (417,50) MS(ESI): 418 (M+H⁺).

Ejemplo 18:

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(*cis*-3-hidrox ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de *terc*-butilo y yoduro de 5-metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-metilo dan ácido 2-metil-2-[(1*R*,3*S*)-*cis*-3-(5-metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico

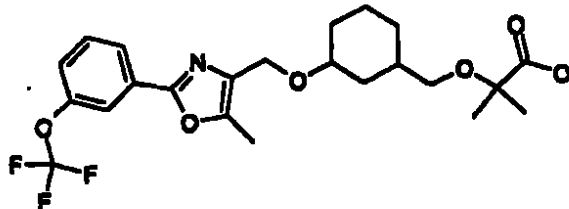


cis/racemato

10 C₂₀H₂₇NO₅S (393,50) MS(ESI): 394 (M+H⁺)

Ejemplo 19:

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(*cis*-3-hidrox ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de *terc*-butilo y yoduro de 5-metil-2-(3-trifluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-metil-2-[(1*R*,3*S*)-*cis*-3-[5-metil-2-(3-trifluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetoxi]ciclohexilmetoxi]propiónico



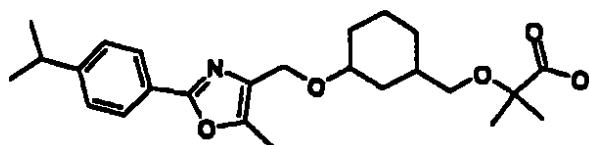
cis/racemato

20 C₂₃H₂₈F₃NO₆ (471,47) MS(ESI): 472 (M+H⁺)

Ejemplo 20:

Análogamente al Ejemplo 10, 2-(*cis*-3-hidrox ciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de *terc*-butilo y yoduro de 5-metil-2-(4-isopropilfenil)oxazol-4-ilmetilo dan ácido 2-metil-2-[(1*R*,3*S*)-*cis*-3-(5-metil-2-(4-isopropilfenil)oxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico.

92

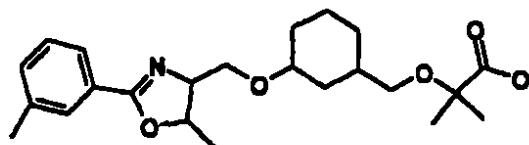


cis/racemato

C₂₅H₃₅NO₅ (429,56) MS(ESI): 430 (M+H⁺)

5 Ejemplo 21

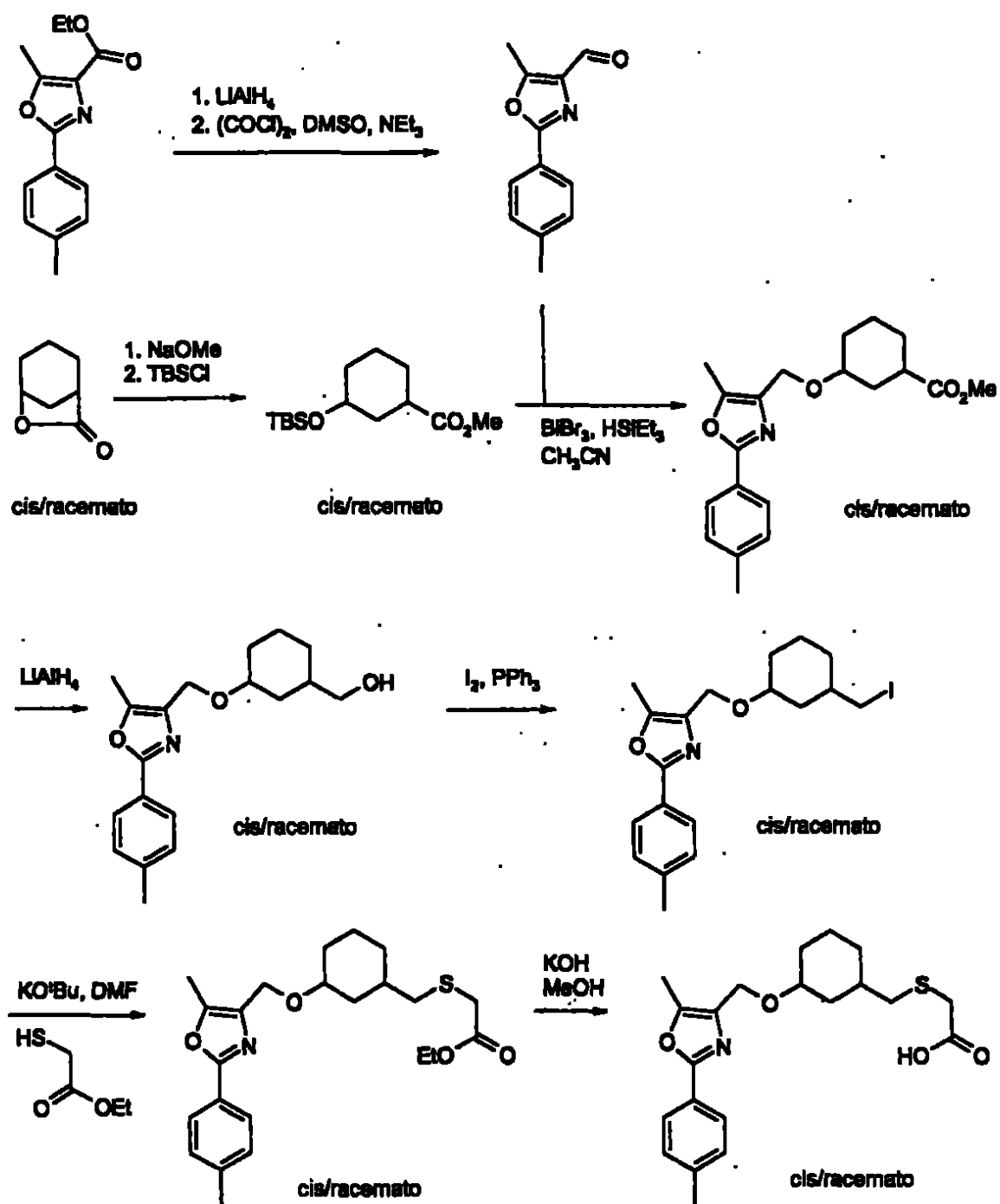
Análogamente al Ejemplo 10, 2-(*cis*-3-hidroxiciclohexilmetoxi)-2-metilpropionato de terc-butilo y yoduro de 5-metil-2-m-toliloxazol-4-il-metilo dan ácido 2-metil-2-[(1 *R*,3*S*)-*cis*-3-(5-metil-2-m-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetoxi]propiónico.



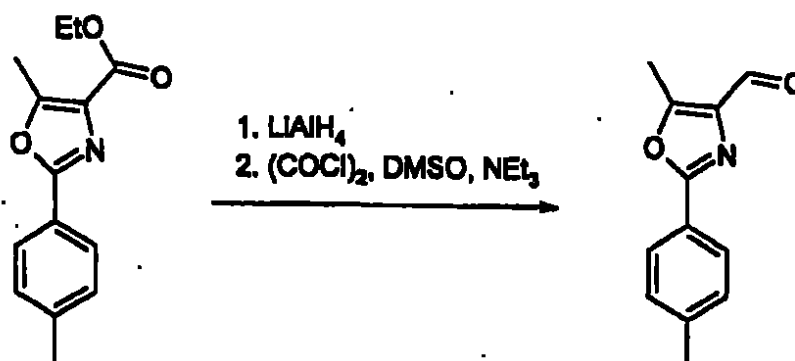
cis/racemato

10

C₂₅H₃₁NO₅ (401,50) MS(ESI): 402 (M+H⁺)

Ejemplo 22:**Ácido cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]acético:**

5-metil-2-p-toliloxazol-4-carboxaldehído:



5 En un matraz seco con cuatro bocas y provisto de agitador, termómetro interno, embudo de adición con ecualizador de presión y condensador de reflujo, con entrada de argón (aspirador con grifo), se cubren 9,3 g de LiAlH_4 con 600 ml de dietil éter. La suspensión se enfría a 0°C . Se disuelven 30 g de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-carboxilato de etilo en 100 ml de dietil éter y se disuelven esto se añade gota a gota a la

10 suspensión. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la reacción ha terminado (TLC (heptano/acetato de etilo 1:1): R_f , material de partida 0,66, R_f , producto = 0,18). Se añaden sucesivamente 80 g de MgSO_4 , 300 ml de metil terc-butil éter y 30 ml de acetato de etilo, y la suspensión se agita a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfría a 0°C , se añaden gota a gota 90 ml de KOH 10 N y la

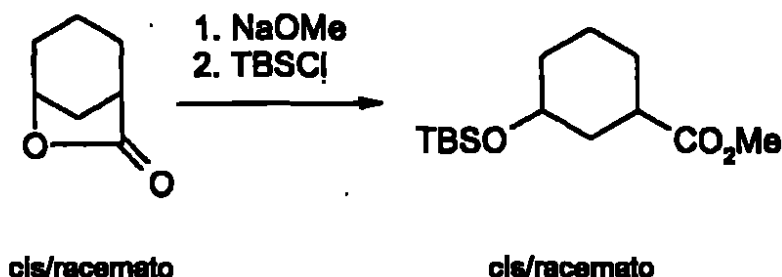
15 mezcla se agita durante otros 60 min. El sólido se separa por filtración, el residuo se lava tres veces con acetato de etilo y the filtrado se concentra, dando 24 g de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-metanol como un sólido amarillo. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203,24), LCMS(ESI): 204,1 (MH^+).

A -78°C , se añaden gota a gota 22,2 ml de DMSO contenidos en 30 ml de diclorometano a una solución de 12 ml de cloruro de oxalilo en 150 ml de diclorometano procurando que la temperatura no supere los -70°C . Después, la solución se agita a esta temperatura durante 30 min. Después se añaden gota a gota 24 g de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-metanol en 120 ml de diclorometano/cloroformo (2/1), sin que la temperatura supere -70°C . La solución se agita a esta temperatura durante

25 30 min. Después se añaden gota a gota 80 ml de NEt_3 procurando que la temperatura no supere los -70°C . Una vez terminada la adición, se retira el baño refrigerante y la solución se calienta, con agitación a 0°C . A esta temperatura, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se agita enérgicamente a temperatura ambiente. La fase acuosa se separa y se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con

solución saturada de NH_4Cl , se secan sobre MgSO_4 y se concentran, dando 23,8 g de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-carbaldehído como un sólido amarillo. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,23), LCMS(ESI): 202,1 (MH^+).

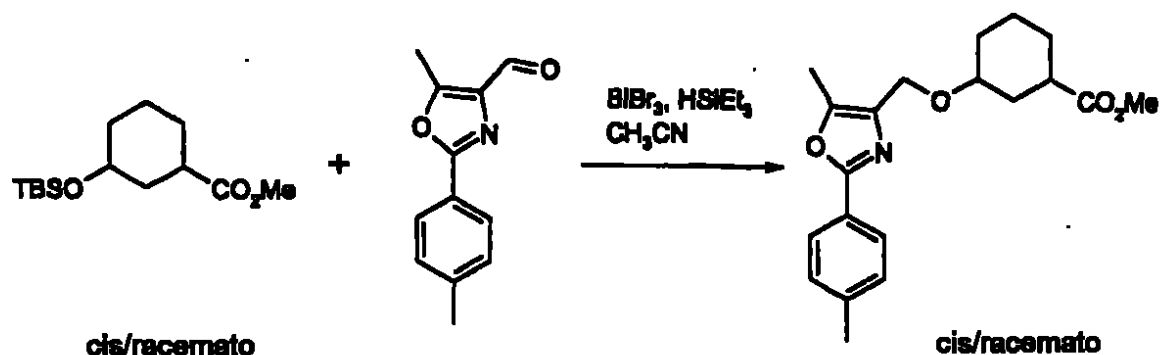
5 [cis-3-(terc-Butildimetilsilanilo)ciclohexil]carboxilato de metilo:



47 g de 6-oxabicyclo[3,2,1]octan-7-ona se disuelven en 500 ml de MeOH , y se añaden 40,5 g de NaOMe . Después de 2,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 135 ml de ácido acético y se separa por destilación la mayor parte del metanol. El residuo se recoge en acetato de etilo/agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran, siendo el residuo el éster metílico con rendimiento cuantitativo.

Se disuelven 10,7 g del residuo en 100 ml de dimetilformamida, y se añaden 11,2 g de cloruro de terc-butildimetilsililo. A 0°C , se añaden 11,5 g de imidazol y la solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 200 ml de solución saturada de NaCl y la solución se extrae tres veces con metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl , se secan sobre MgSO_4 y se concentran. Esto da 16,4 g de [cis-3-(terc-butildimetilsilanilo)ciclohexil]carboxilato de metilo de como un aceite incoloro. $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (272,46), MS(ESI): 273,13 (MH^+).

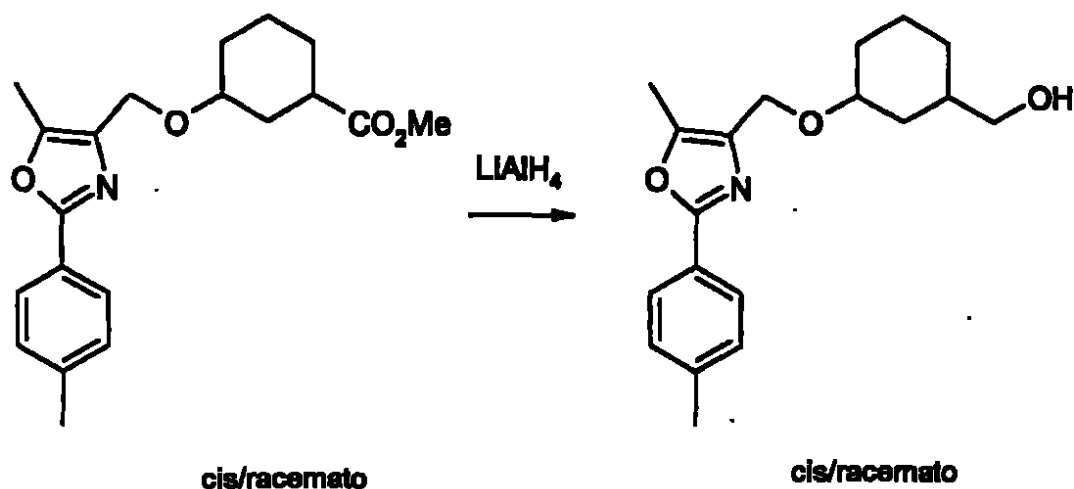
cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo:



- 5 A temperatura ambiente, se añaden gota a gota 1,35 g de metil [cis-3-(terc-butildimetilsilaniloxy)ciclohexil]acetato a una mezcla de 4,0 ml de HSiEt₃ y 1,50 g de BiBr₃ en 20 ml de acetonitrilo. Después se añaden 1,51 g de 5-metil-2-p-toliloxazol-4-carbaldehído en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía sobre
- 10 gel de sílice (diclorometano/metanol 100/1), dando 1,20 g de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. C₂₀H₂₅NO₄ (343,43), LCMS(ESI): 344,1 (MH⁺).

cis-3-(5-Metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexil]metanol:

15



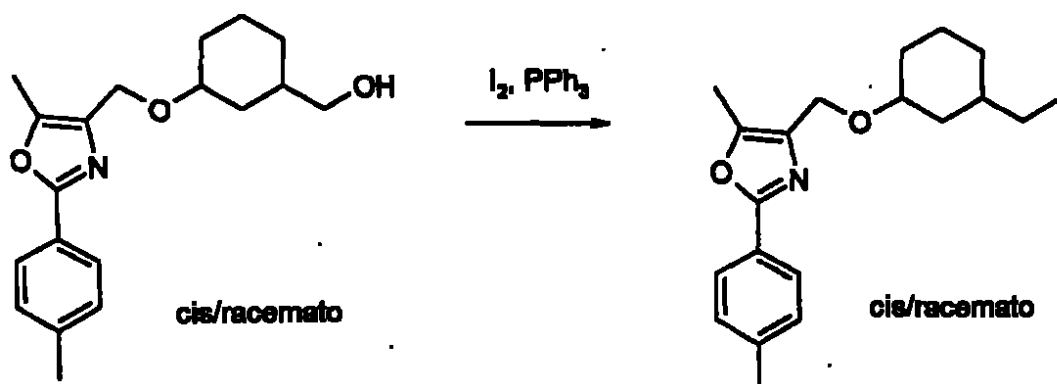
- 20 A 0°C, se añaden gota a gota 1,70 g de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano a una suspensión de 380 mg de LiAlH₄ en 50 ml de dietil éter, y la mezcla se agita a temperatura

ambiente durante 2 h. Se añaden sucesivamente 3 g de MgSO_4 , 30 ml de metil terc-butil éter y 3 ml de acetato de etilo, y la suspensión se agita a temperatura ambiente. Después, la mezcla se enfría a 0°C , se añaden gota a gota 1 ml de KOH 1N y la mezcla se agita durante otros 60 min. El sólido se separa por filtración, el residuo se lava tres veces con acetato de etilo y el filtrado se concentra, dando 1,55 g de cis-3-(5-metil-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexil]metanol como un aceite amarillo.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (315,42), MS(EI): 315,4 (M^+).

4-(cis-3-Yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol:

10

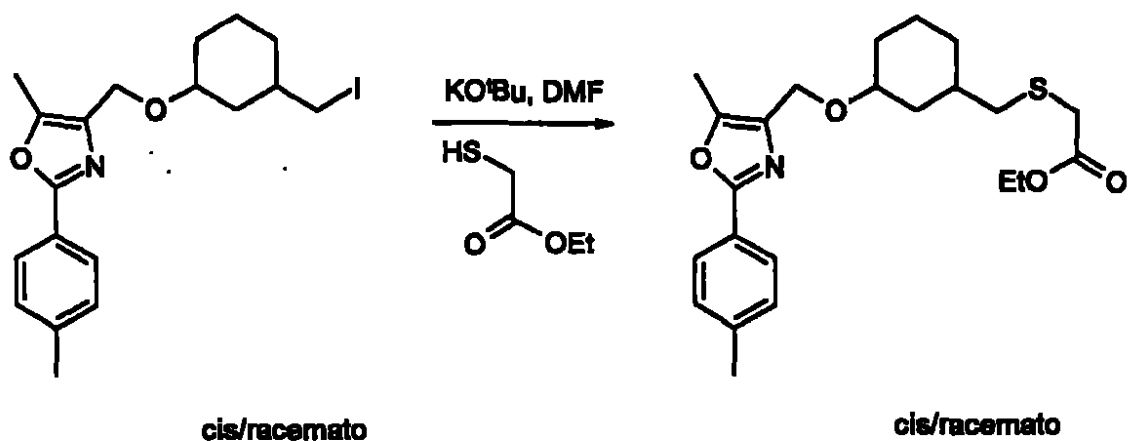


Se añaden 1,56 g de PPh_3 , 0,87 g de imidazol y 1,64 g de yodo a 1,55 g de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexil]metanol en 20 ml de tolueno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añaden 10 ml de diclorometano y la mezcla se agita durante otros 60 min. La solución se diluye con 50 ml de agua y 50 ml de metil terc-butil éter, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. La filtración del residuo a través de gel de sílice usando diclorometano da 1,12 g de 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol como un sólido amarillo.

20

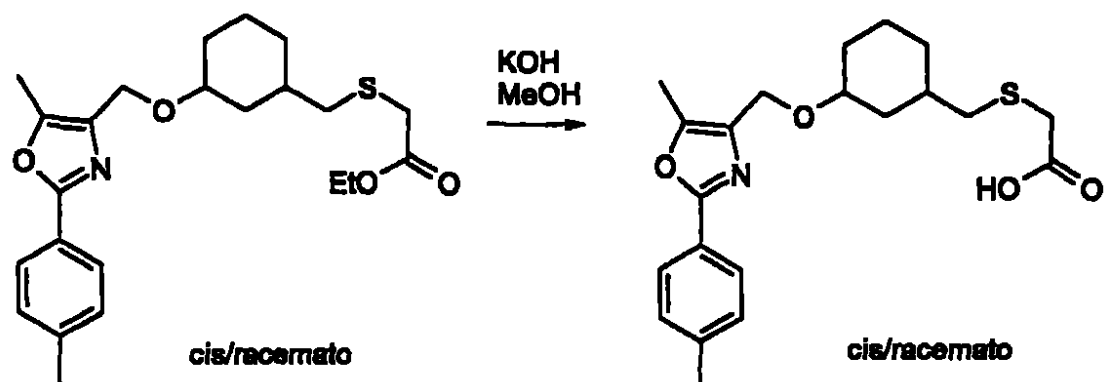
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{INO}_2$ (425,31); LCMS (ESI): 426,0 (MH^+).

cis-3-(5-Metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]acetato de etilo:



- 5 Se añaden 50 mg de KOtBu a 68 mg de mercaptoacetato de etilo en 1,5 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añaden 120 mg de 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y la solución se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añaden 20 ml de metil terc-butil éter, 15 ml de solución saturada de NaCl y 15 ml de agua y se separan las
- 10 fases. La fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran, dando 117 mg de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil-sulfanil]acetato de etilo. C₂₃H₃₁NO₄S (417,57); LCMS (ESI): 418,1 (MH⁺).

- 15 **Ácido cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]acético:**



- 20 Se disuelven 117 mg de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil-sulfanil]acetato de etilo en 3 ml de metanol, se añade 1 ml de KOH 2N y la mezcla se

agita a temperatura ambiente durante una noche. Después se añaden 2 ml de HCl 2 N, 10 ml de solución saturada de NaCl, 5 ml de agua y 20 ml de diclorometano, y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, dando 100 mg de ácido cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]acético.

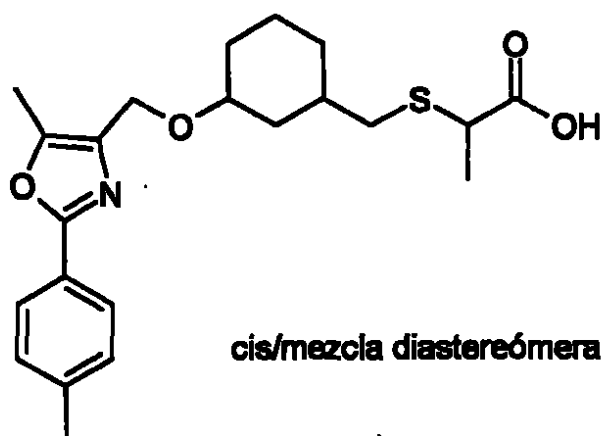
5 C₂₁H₂₇NO₄S (389,52); LCMS (ESI): 390,1 (MH⁺).

Ejemplo 23:

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercaptopropionato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]propiónico como una mezcla de diastereómeros.

10

C₂₂H₂₉NO₄S (403,54), LCMS(ESI): 404,1 (MH⁺).

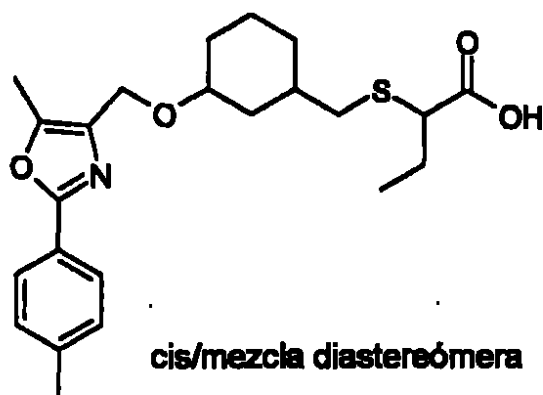


15 Ejemplo 24:

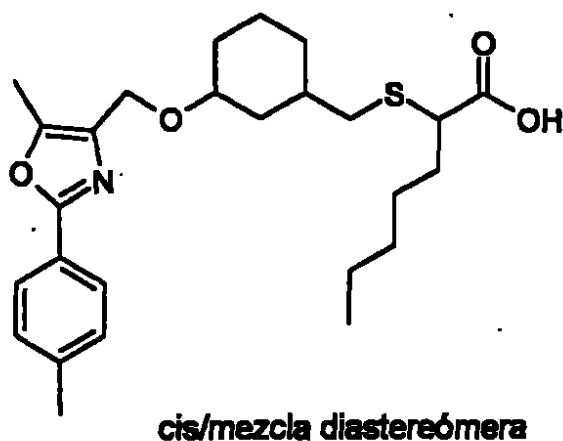
Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercaptobutirato de metilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]butírico como una mezcla de diastereómeros.

C₂₃H₃₁NO₄S (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (MH⁺).

20

**Ejemplo 25:**

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercaptoheptanoato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]heptanoico como una mezcla de diastereómeros. C₂₈H₃₇NO₄S (459,65), MS(ESI):460,41 (MH⁺).

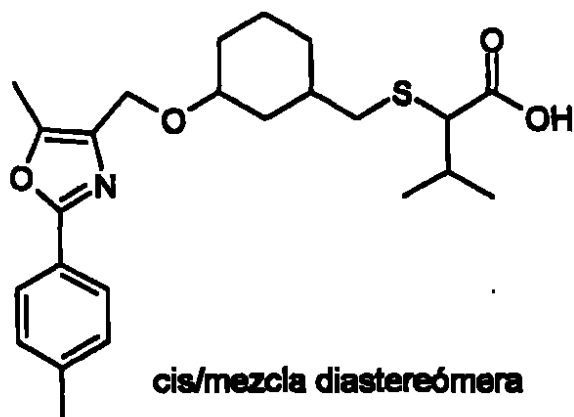


10

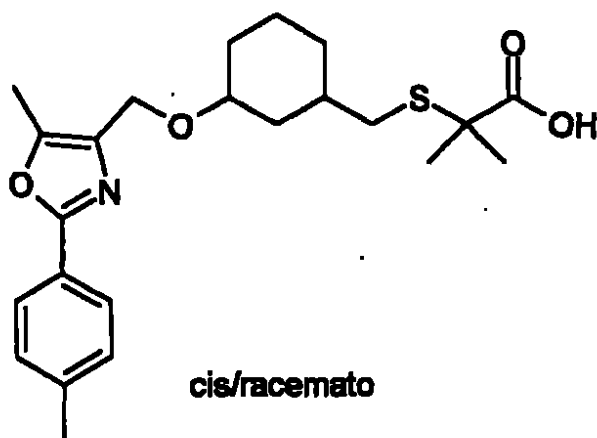
Ejemplo 26:

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercapto-3-metilbutirato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-3-metilbútrico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₄S (431,60), LCMS(ESI): 432,2 (MH⁺).

15

**Ejemplo 27:**

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercapto-2-metilpropionato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-2-metilpropiónico. C₂₃H₃₁NO₄S (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (MH⁺).

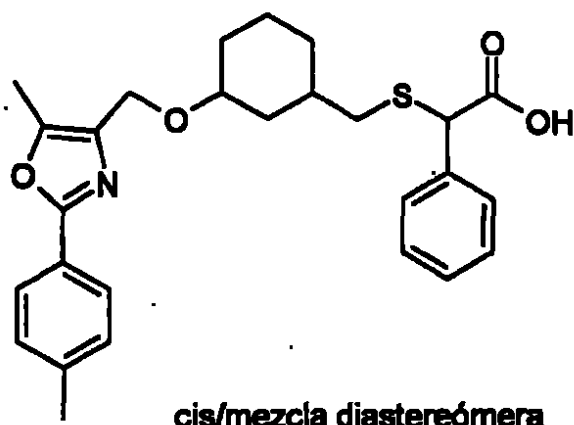


10

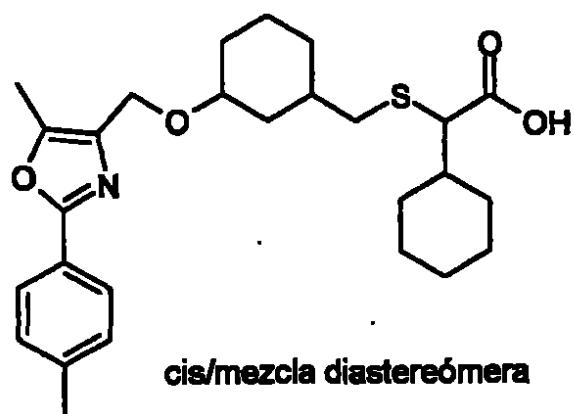
Ejemplo 28:

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercapto-2-fenilacetato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-2-fenilacético como una mezcla de diastereómeros. C₂₇H₃₁NO₄S (465,62), MS(ESI): 466,39 (MH⁺).

15

**Ejemplo 29:**

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercapto-2-ciclohexilacetato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-2-ciclohexilacético como una mezcla de diastereómeros. C₂₇H₃₇NO₄S (471,66), LCMS(ESI): 472,2 (MH⁺).

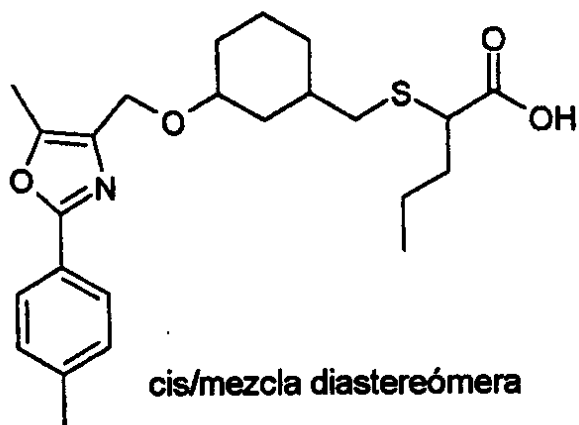


10

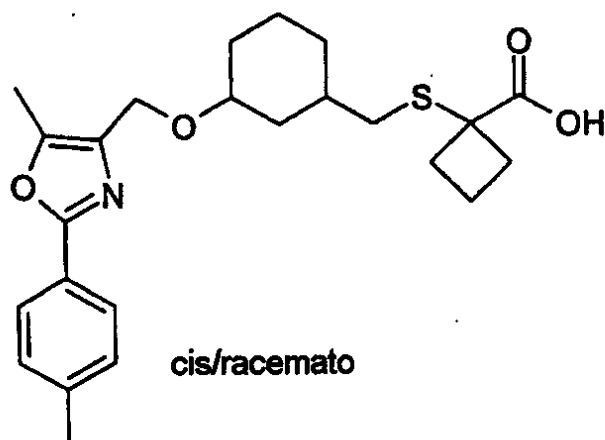
Ejemplo 30:

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-toliloxazol y 2-mercaptovalerato de etilo dan ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]valérico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₄S (431,60), MS(ESI): 432,39 (MH⁺).

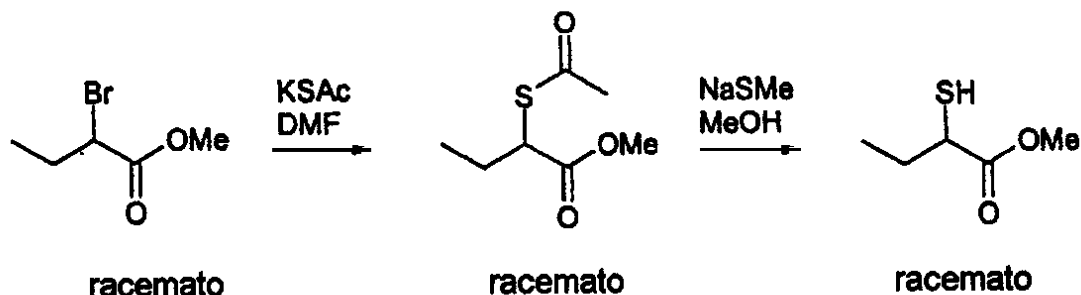
15

**Ejemplo 31:**

Análogamente al Ejemplo 22, 4-(cis-3-yodometilciclohexiloximetil)-5-metil-2-p-
 5 toliloxazol y 1-mercaptociclobutanocarboxilato de etilo dan ácido 1-[cis-3-(5-metil-2-p-
 toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]ciclobutanocarboxílico. C₂₄H₃₁NO₄S
 (429,58), MS(ESI): 430,35 (MH⁺).

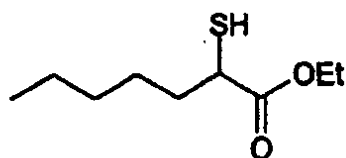


2-Mercaptobutirato de metilo



- 5 Se añaden 1,43 g de KSAc a 1,81 g de 2-bromobutirato de metilo en 5 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Después se añaden 25 ml de metil terc-butil éter, 10 ml de agua y 15 ml de solución saturada de NaCl y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan sobre
- 10 MgSO_4 y se concentran, dando 2-acetilsulfanilbutirato de metilo como un aceite amarillo. Éste se recoge en 10 ml de metanol, se añaden 11 ml de una solución 1M de NaSMe en metanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separa por destilación completamente a presión reducida, el residuo se recoge en 15 ml de metil terc-butil éter y 20 ml de agua, se separan las fases y la fase
- 15 orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO_4 . La solución se concentra a presión reducida, dando 1,30 g de 2-mercaptobutirato de metilo como un aceite amarillo.

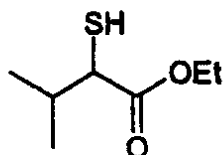
- 20 Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromoheptanoato de etilo da 2-mercaptoheptanoato de etilo.



racemato

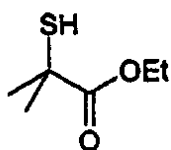
- 25 Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromo-3-metilbutirato de etilo da 2-mercapto-3-

metilbutirato de etilo.



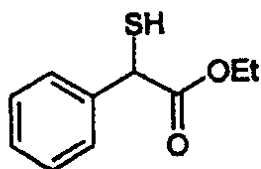
racemato

- 5 Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromo-2-metilpropionato de etilo da 2-mercapto-2-metilpropionato de etilo.



10

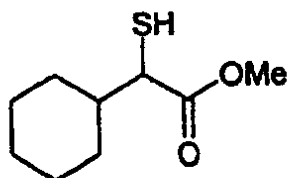
- Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromo-2-fenilacetato de etilo da 2-mercapto-2-fenilacetato de etilo.



- 15 racemato

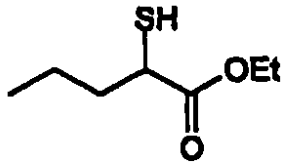
- Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromo-2-ciclohexilacetato de metilo da 2-mercapto-2-ciclohexilacetato de metilo.

20



racemato

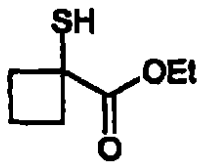
Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 2-bromovalerato de etilo da 2-mercaptovalerato de etilo.



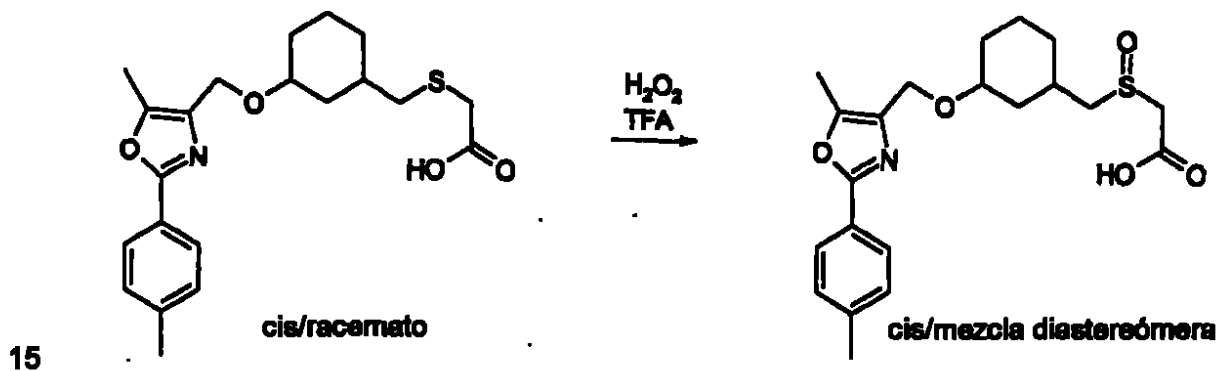
5 racemato

Análogamente a la síntesis de los bloques constructivos de los 2-mercaptobutiratos de metilo, 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo da 1-mercaptociclobutanocarboxilato de etilo.

10



Ejemplo 32:



Ácido cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfinil]acético:

Se disuelven 85 mg de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil-sulfani]acético en 1,5 ml de ácido trifluoroacético, se añaden 6,3 μ l de 35% H₂O₂ a 0°C y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se añaden solución saturada de NH₄Cl y metil terc-butil éter, se separan las fases, la fase acuosa se extrae con metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se

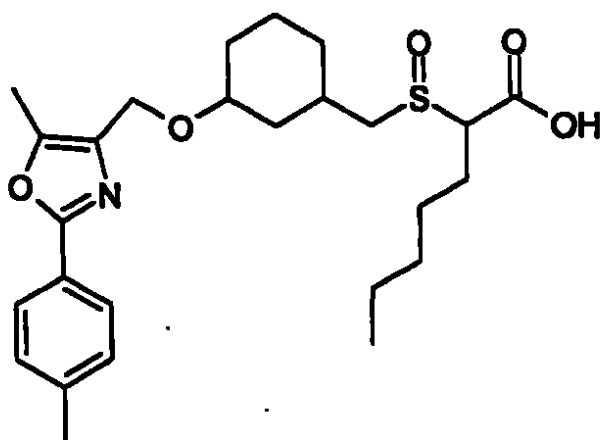
20

purifica por HPLC, lo que da 6,6 mg de un sólido incoloro. $C_{21}H_{27}NO_5S$ (405,52), LCMS(ESI): 406,1 (MH⁺).

Ejemplo 33:

5 Análogamente al Ejemplo 32, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]heptanoico da ácido 2-[cis-3-(5metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfinil]heptanoico como una mezcla de diastereómeros.

$C_{26}H_{37}NO_5S$ (475,65), MS(ESI): 476,18 (MH⁺).

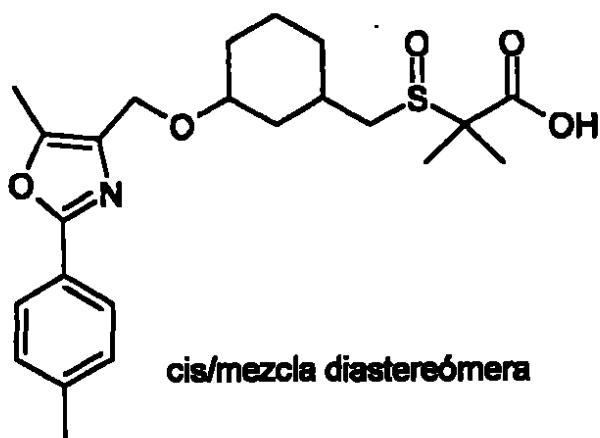


10

cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 34:

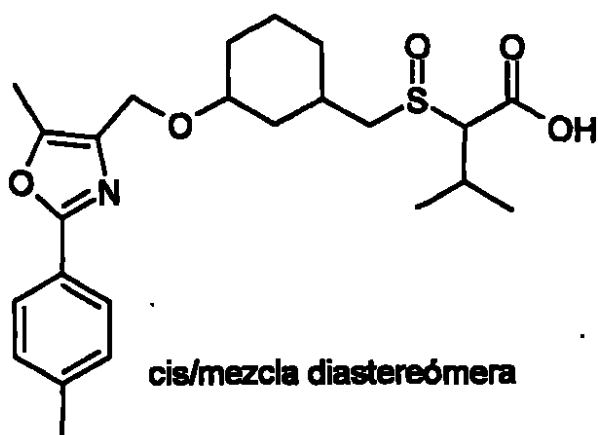
Análogamente al Ejemplo 32, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-2-metilpropiónico da ácido 2-[cis-3(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfinil]-2-metilpropiónico. $C_{23}H_{31}NO_5S$ (433,57),
15 LCMS(ESI): 434,1 (MH⁺).



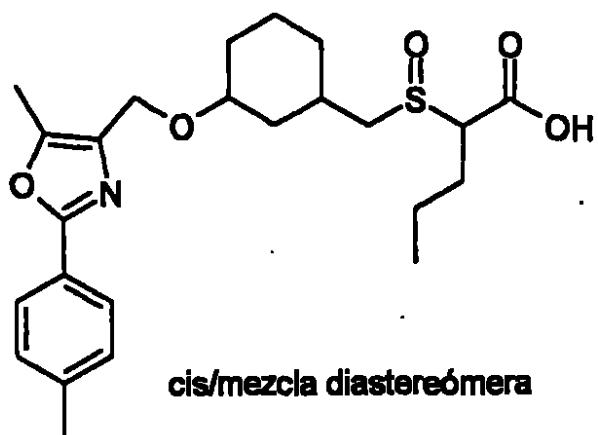
cis/mezcla diastereómera

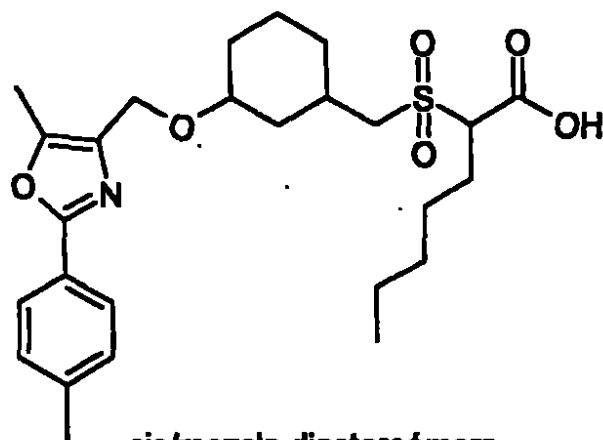
Ejemplo 35:

Análogamente al Ejemplo 32, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-3-metilbutírico da ácido 2-[cis-3-(5metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfinil]-3-metilbutírico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₅S (447,60), MS(ESI): 448,43 (MH⁺).

**Ejemplo 36:**

Análogamente al Ejemplo 32, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]valérico da ácido 2-[cis-3-(5-metil-2p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfinil]valérico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₅S (447,60), MS(ESI): 448,14 (MH⁺).

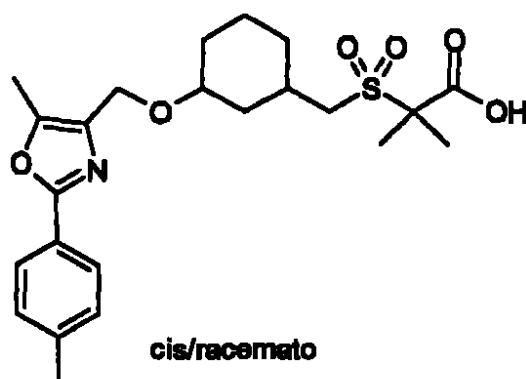




cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 39:

Análogamente al Ejemplo 37, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-2-metilbutírico da ácido 2-[cis-3-(5metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfonil]-2metilbutírico. C₂₃H₃₁NO₆S (449,57), LCMS(ESI): 450,1 (MH⁺).



cis/racemato

10

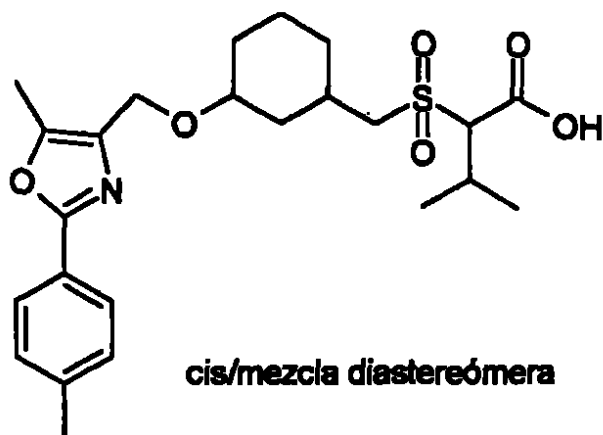
Ejemplo 40:

Análogamente al Ejemplo 37, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]-3-metilbutírico da ácido 2-[cis-3-(5metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfonil]-3-metilbutírico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₆S (463,60), LCMS(ESI): 464,1 (MH⁺).

15

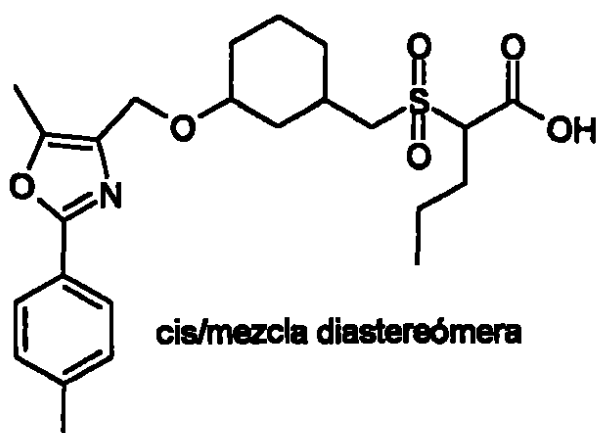
218

111



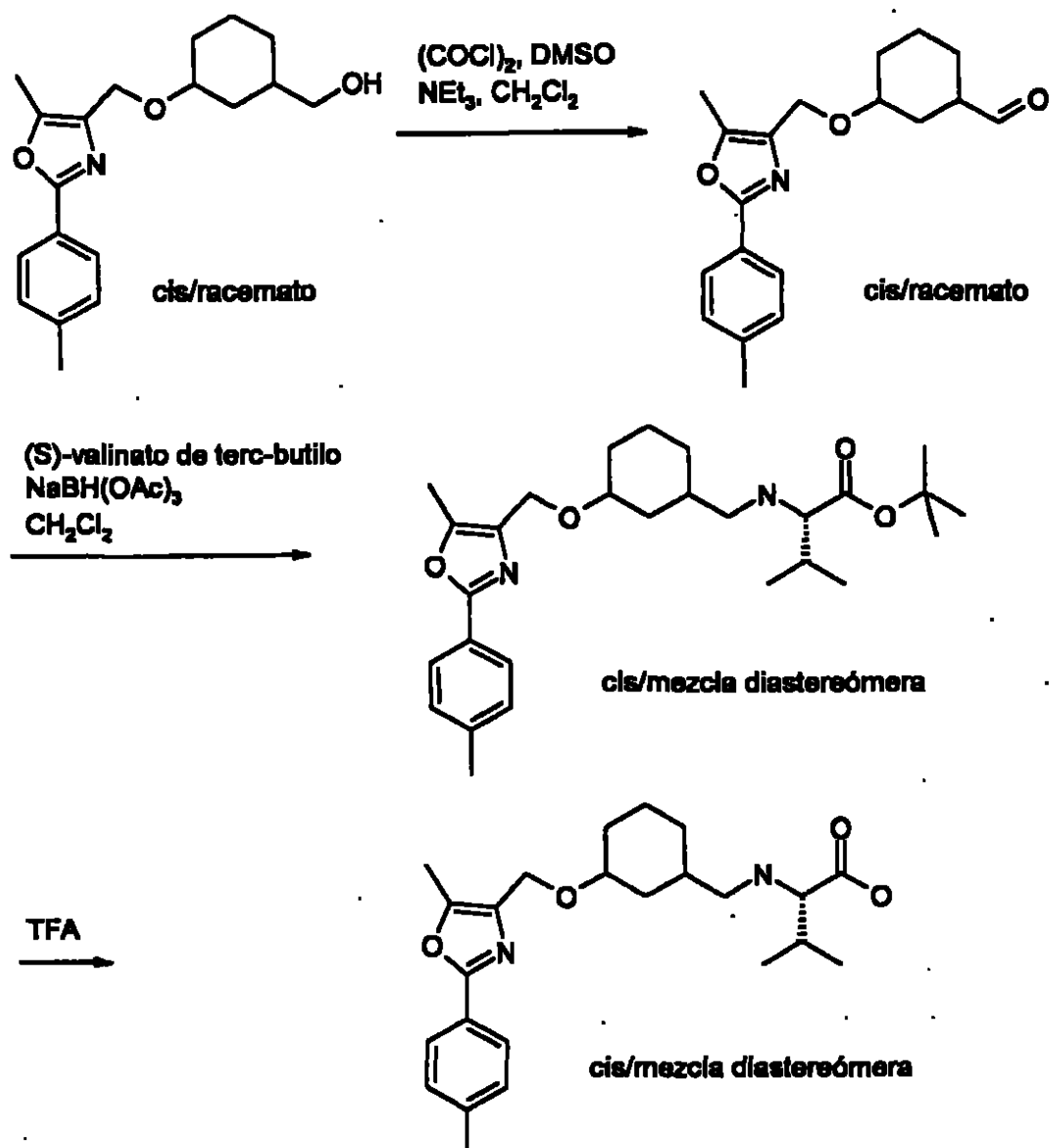
Ejemplo 41:

Análogamente al Ejemplo 37, ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfanil]valérico da ácido 2-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetilsulfonil]valérico como una mezcla de diastereómeros. C₂₄H₃₃NO₆S (463,60), MS(ESI): 464,14 (MH⁺).

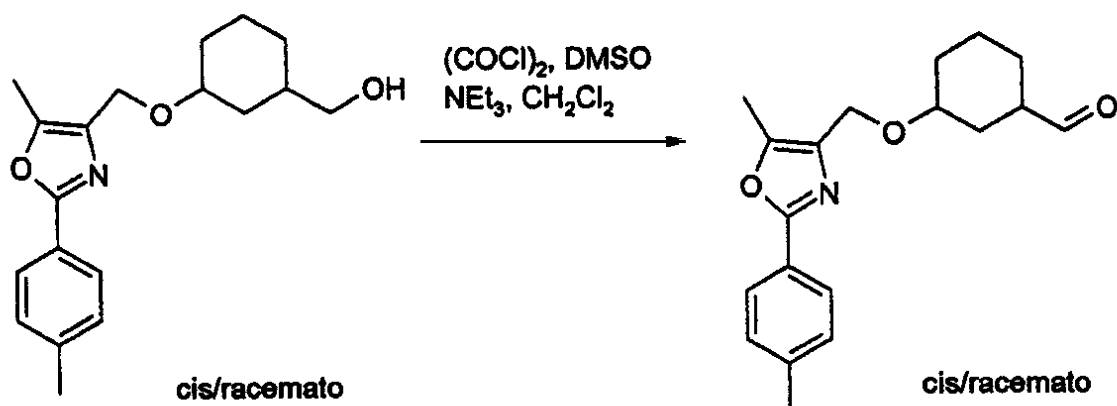


Ejemplo 42:

Ácido (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)-butírico

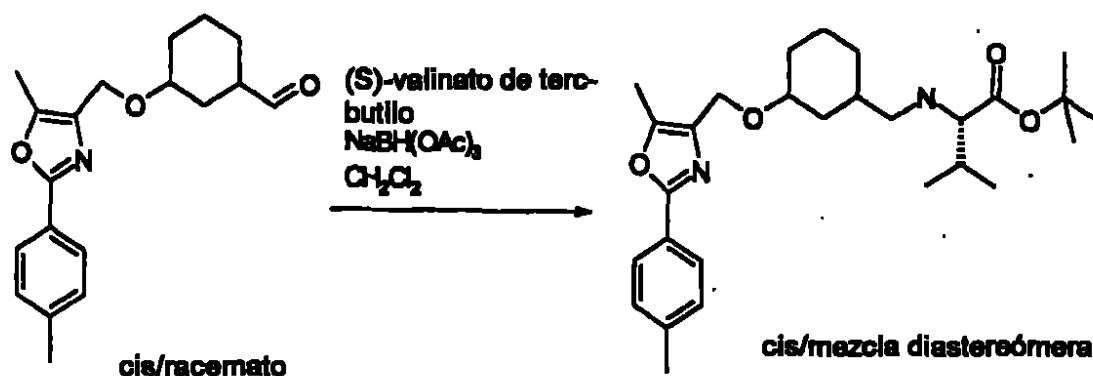


cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarbaldehído



- 5 A -78°C , se añaden gota a gota 0,89 ml de DMSO en 1 ml de diclorometano a 0,48 ml de cloruro de oxalilo en 15 ml de diclorometano procurando que la temperatura no supere los -70°C . Después de terminar la adición, la solución se agita a esta temperatura durante 30 min. Después se añaden gota a gota 1,5 g de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexil]metanol en 2 ml de diclorometano procurando que la
- 10 temperatura no supere los -78°C . La solución se agita a esta temperatura durante 30 min. Después se añaden gota a gota 3,2 ml de NEt_3 , se retira el baño refrigerante y la solución se calienta a 0°C . A esta temperatura, se añaden 10 ml de agua y la mezcla se agita enérgicamente a temperatura ambiente. La fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada
- 15 de NH_4Cl , se secan sobre MgSO_4 y se concentran, dando 1,50 g de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarbaldehído. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313,40); LCMS (ESI): 314,1 (MH^+).

(S)-3-Metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo

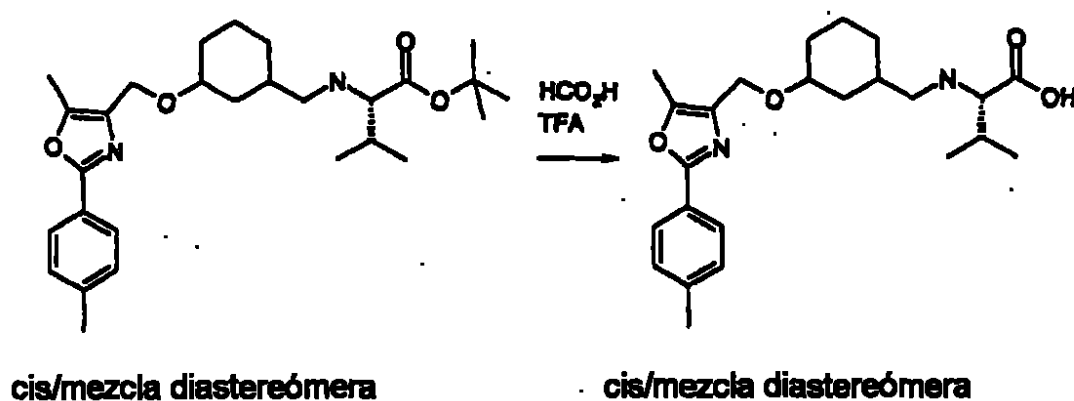


5

511 mg de cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarbaldehido, 0,9 ml de HOAc y 310 mg de (S)-valinato de terc-butilo se disuelven en 5 ml de diclorometano abs. Después se añaden 500 mg de tamiz molecular de 4 Angstroms, y la suspensión se enfría a 0°C. Se añaden de poco en poco 414 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Esta suspensión se agita a 0°C durante 2 h, después se añaden 3 ml de solución saturada de NH_4Cl y la suspensión se agita durante 10 min más. Se añaden 10 ml de cada uno de agua y diclorometano, se separan las fases, la fase acuosa se extrae con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran, lo que da 760 mg de (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ (470,86); MS (ESI)-. 471,50 (MH+).

20

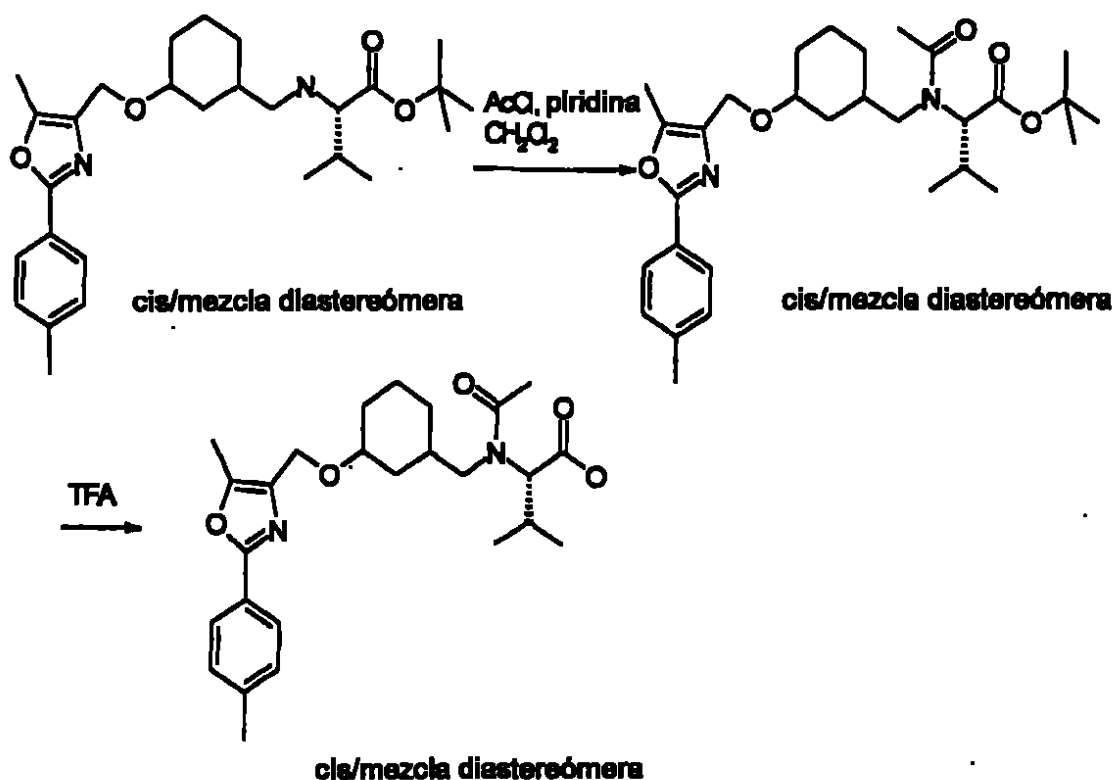
Ácido (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexil-metil]amino)-butírico



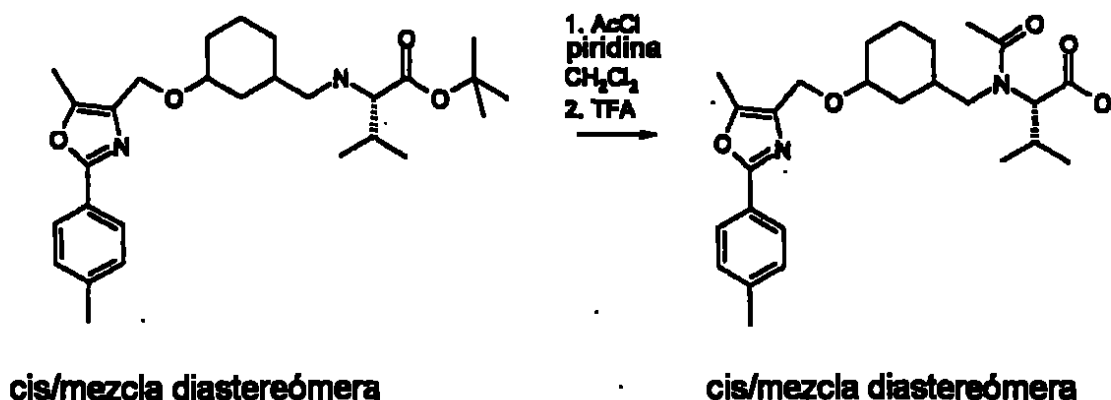
40 mg de (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]-amino]butirato de terc-butilo se disuelven en 1 ml de ácido fórmico, y se añaden 0,5 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 y después se concentra completamente. El residuo se purifica por HPLC, lo que da 28,2 mg de ácido (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil-amino]butírico en forma de sal de ácido trifluoroacético como un sólido incoloro. C₂₄H₃₄N₂O₂. C₂HF₃O₂ (414,55); MS(ES⁻): 413,28 (M⁺-H).

10 **Ejemplo 43:**

Ácido (S)-2-[Acetil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]-3-metilbutírico



Ácido (S)-2-{Acetil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico



5

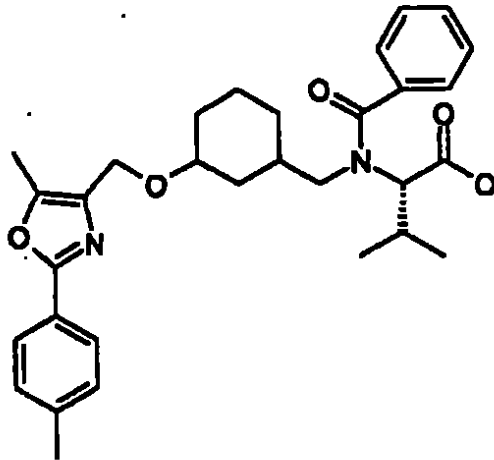
Se añaden 12 μ l de cloruro de acetilo y 22 μ l de piridina a 40 mg de (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]butirato de terc-butilo en 0,5 ml de diclorometano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después la solución se diluye con agua y diclorometano, la fase acuosa se separa y se extrae con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El residuo se recoge en 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se deja estar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se separa por destilación completamente y el residuo se purifica por HPLC, lo que da 17 mg de ácido (S)-2-{acetil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ (456,59); LCMS (ESI)-. 457,36 (MH^+).

15

Ejemplo 44:

Análogamente al Ejemplo 43, (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]butirato de terc-butilo y cloruro de benzolillo dan (S)-2-{benzoil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ (518,29); LCMS (ESI): 519,54 (MH^+).

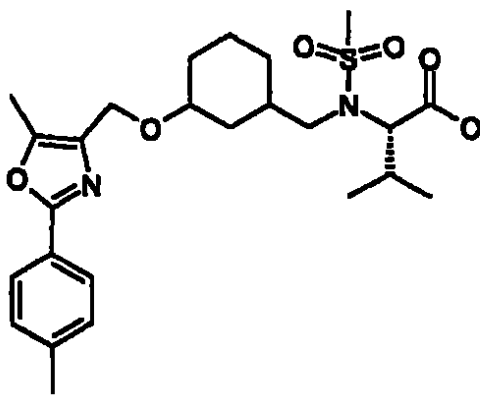
20



cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 45:

Análogamente al Ejemplo 43, (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo y cloruro de metilsulfonilo dan (S)-2-{metilsulfonil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico. C₂₅H₃₆N₂O₆S (492,23); LCMS (ESI): 493,26 (MH⁺).



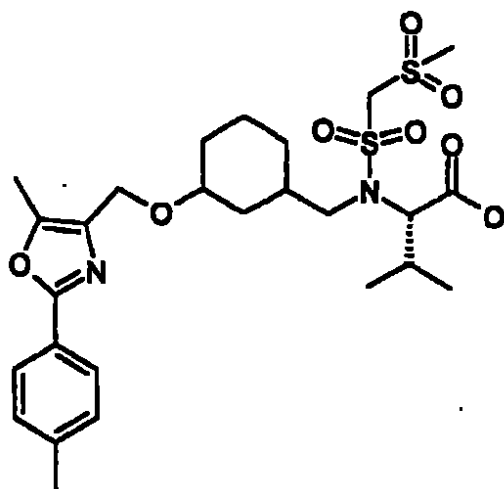
cis/mezcla diastereómera

10

Ejemplo 46:

Análogamente al Ejemplo 43, (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo y cloruro de metilsulfonilo en trietilamina dan ácido (S)-2-{metilsulfonilmetilsulfonil[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3 metilbutírico. C₂₆H₃₈N₂O₈S₂ (570,21); LCMS (ES⁻): 569,23 (M⁺-H).

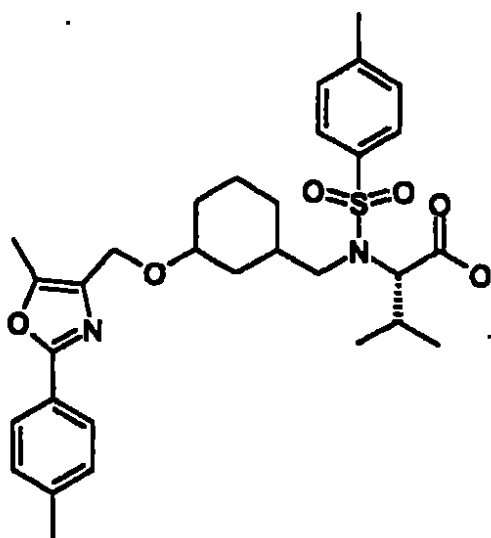
15



cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 47:

Análogamente al Ejemplo 43, (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-ptoliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo y cloruro de p-toluenosulfonilo dan ácido (S)-2-[p-toluenosulfonil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]-amino]-3-metilbutírico. C₃₁H₄₀N₂O₆S (568,26); LCMS (ESI): 569,35 (MH⁺).



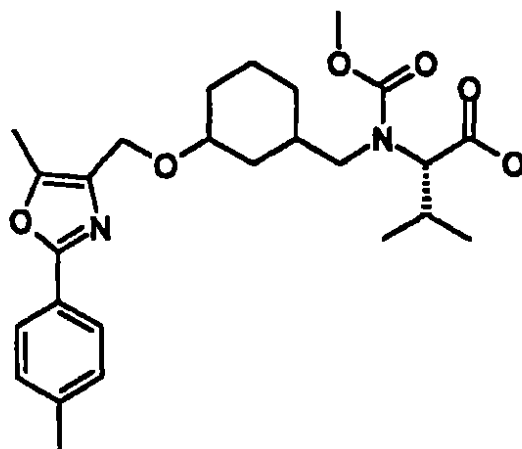
cis/mezcla diastereómera

10

Ejemplo 48:

Análogamente al Ejemplo 43, (S)-3-metil-2-[(cis-3-(5-metil-2-ptoliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)butirato de terc-butilo y cloroformiato de metilo dan ácido (S)-2-[metoxycarbonil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]-3-

metilbutírico. C₂₆H₃₆N₂O₆ (472,26), LCMS (ESI): 473,37 (MH⁺).

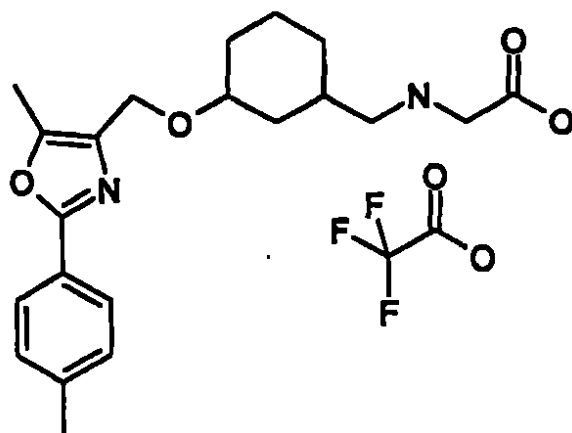


cis/mezcla diastereómera

5 Ejemplo 49:

Análogamente a 42, cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexanocarbaldehído y glicinato de isopropilo en forma de hidrocloreuro dan ácido 2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]acético en forma de sal de ácido trifluoroacético. C₂₁H₂₈N₂O₄ (486,49), MS (ESI): 487 (MH⁺).

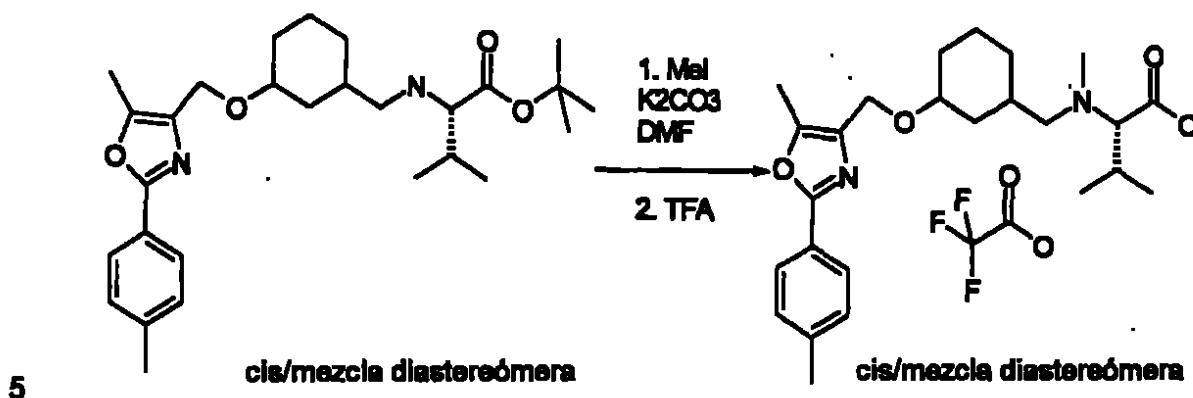
10



cis/racemato

Ejemplo 50:

(S)-2-{metil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico en forma de sal de ácido trifluoroacético



Se añaden 60 mg de yoduro de metilo y 12 mg de carbonato de potasio a 40 mg de (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]-butirato de terc-butilo (véase el Ejemplo 42) en 0,5 ml de DMF, y la mezcla se agita a RT durante una noche. Se añade 1 ml de TFA a la solución de reacción y la mezcla se agita durante 1 h más. La solución se purifica por HPLC preparativa, dando 6,4 mg de ácido (S)-2-{metil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico en forma de sal de ácido trifluoroacético. C₂₅H₃₆N₂O₄ (542,60); MS (ESI): 543 (MH⁺).

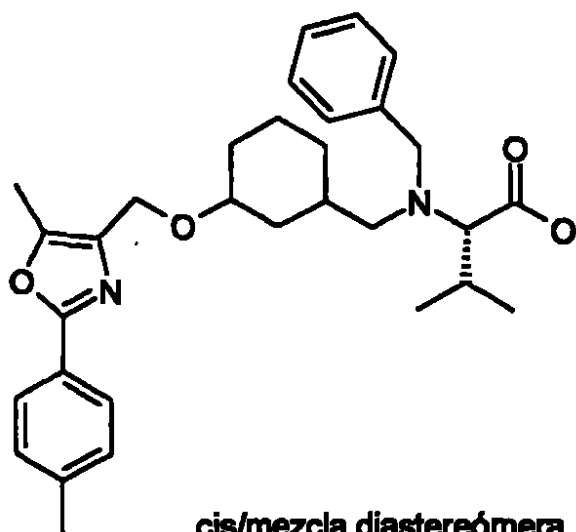
15

Ejemplo 51:

Análogamente al Ejemplo 50, (S)-3-metil-2-[[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino]butirato de terc-butilo y bromuro de bencilo dan ácido (S)-2-{bencil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}-3-metilbutírico en forma de sal de ácido trifluoroacético. C₃₁H₄₀N₂O₄ (618,70), MS(ESI): 619 (MH⁺).

20

225
228

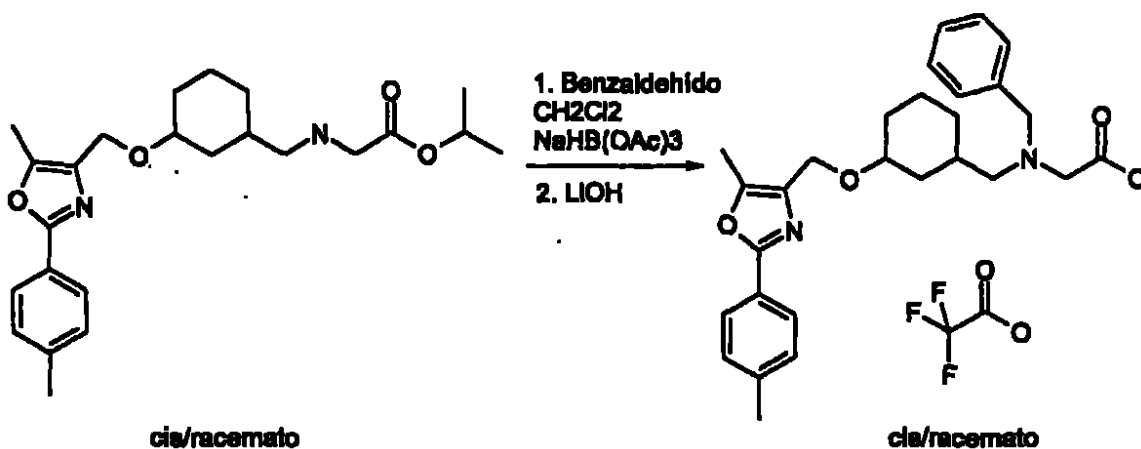


cis/mezcla diastereómera

Ejemplo 52:

Ácido 2-{Bencil-[cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}acético

5



cis/racemato

cis/racemato

120 mg de 2-[(cis-3-(5-metil-2-p-toliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino)-acetato de isopropilo se disuelven en 1,5 ml de diclorometano, y se añaden sucesivamente 62 mg de benzaldehído, una punta de espátula de MgSO_4 y 68 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La suspensión se agita a RT durante una noche, y después se añade agua. La fase orgánica se separa, se lava con una solución de Na_2CO_3 , se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El residuo se disuelve en 0,7 ml de metanol y 0,23 ml de agua, se añaden 20 mg de LiOH y la mezcla se agita a RT durante una noche. La solución se concentra y el residuo se purifica por HPLC preparativa, dando 15 mg de ácido 2-{bencil-[cis-3-(5-metil-2-ptoliloxazol-4-ilmetoxi)ciclohexilmetil]amino}acético. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (462,59); MS(ESI): 463 (MH⁺).