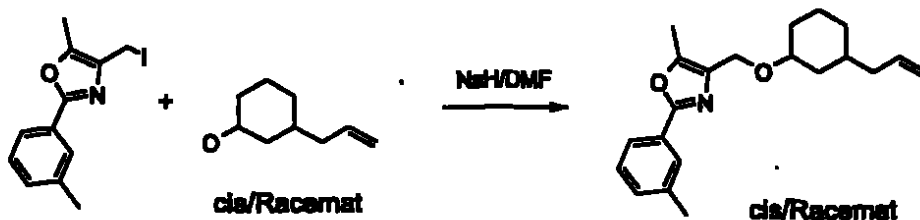


4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol



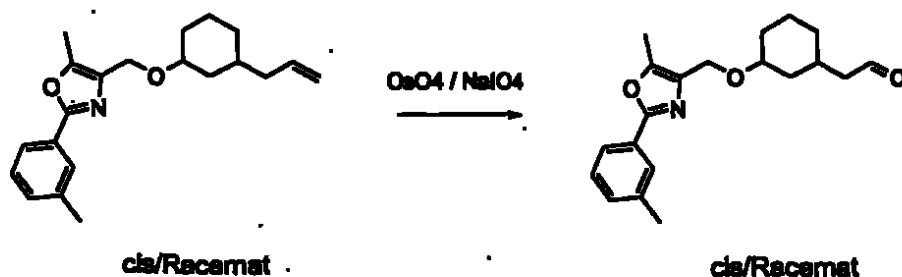
5

2 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 750 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 6.7 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(3-methyl-phenyl)-oxazol gelöst in 20 ml

Dimethylformamid zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann

10 werden 200 ml Methy-tert-butylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 1.56 g 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol als Öl. $C_{21}H_{27}NO_2$ (325.45), MS(ESI): 326 ($M+H^+$), R_f (n-15 Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.28.

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



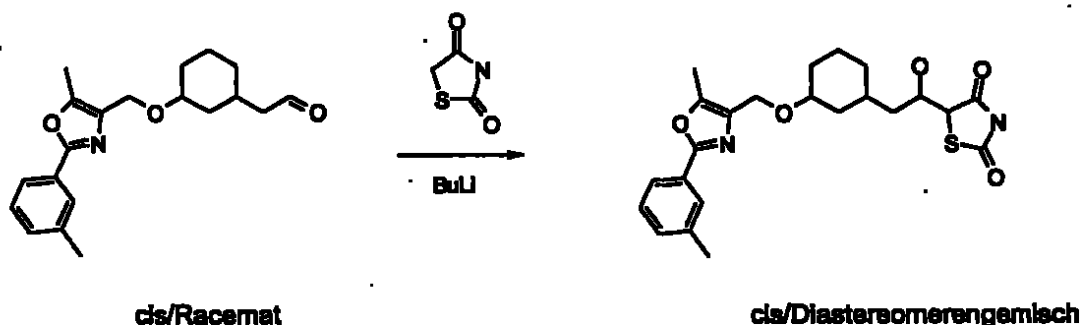
20

940 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 1.86 g Natriumperodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 3 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts%

in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden werden 100 ml Methyl-tert-butyl-ether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

- 5 Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 4:1 gereinigt. Man erhält 270 mg {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd als gelbbraunes Öl. $C_{20}H_{25}NO_3$ (327.43), MS(ESI): 328 ($M+H^+$), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.07.

- 10 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidine-2,4-dion



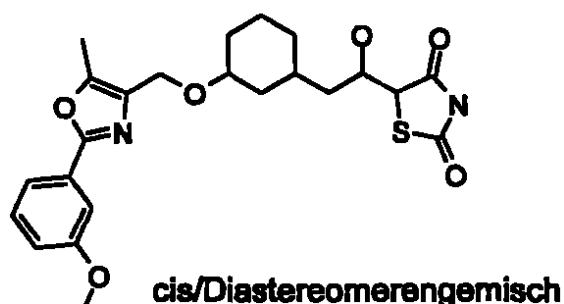
214 mg Thiazolidindion werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei $-78^{\circ}C$ mit 1.4 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten

- 15 bei $-78^{\circ}C$ nach und fügt dann 500 mg {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach 30 minütigem Rühren bei $-78^{\circ}C$ lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Es werden 20 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und
- 20 anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 420 mg 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidine-2,4-dion als weißen Feststoff. $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.45), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

25 Beispiel XXIX

5-(1-Hydroxy-2-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion

Analog zu Beispiel XXVIII erhält man aus {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd und Thiazolididion die Verbindung 5-(1-Hydroxy-2-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion.



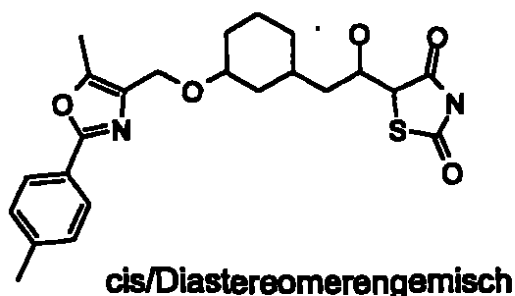
10 $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ (460.55), MS(ESI): 461 ($M+H^+$).

Beispiel XXX

5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

Analog zu Beispiel XXVIII wurde aus cis-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und Thiazolididion die Verbindung 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion erhalten.

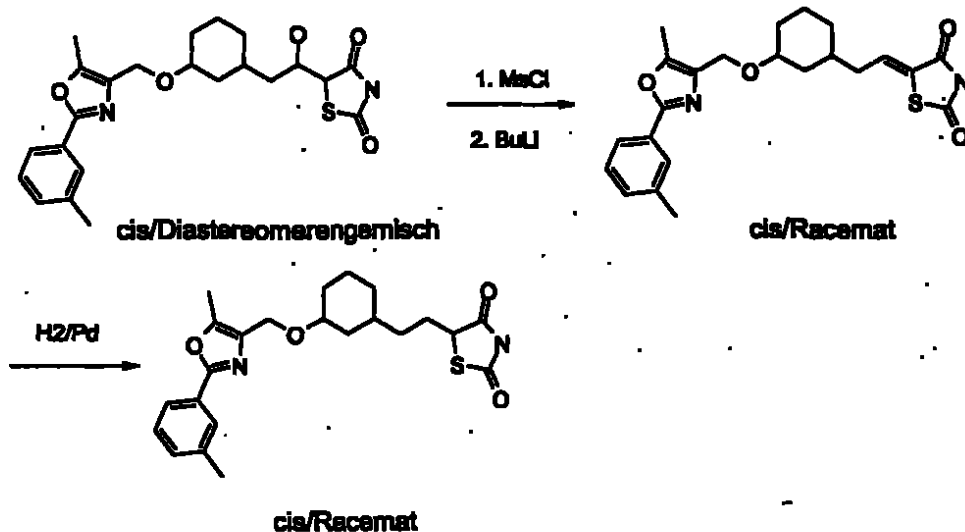
20



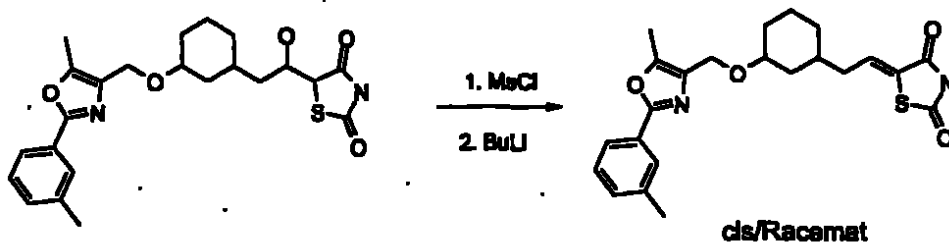
$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

Beispiel XXXI

5-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion



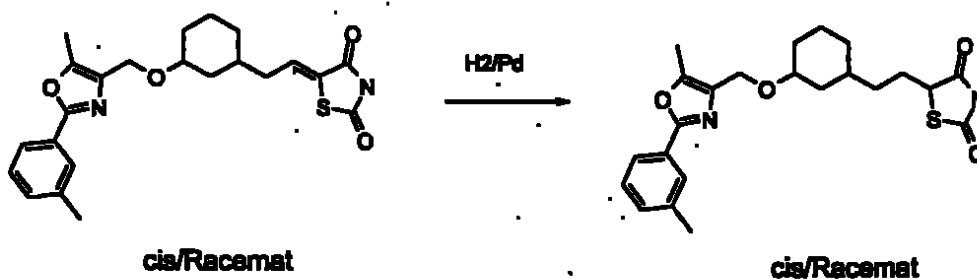
5-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylidene]-thiazolidin-2,4-dion



344 mg 5-[1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.13 ml Triethylamin und und 0.12 ml Mesylchlorid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur werden nochmal 0.13 ml Triethylamin und und 0.12 ml Mesylchlorid nachgegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 ml Dichlormethan zugegeben und das Gemisch mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 0.22 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührt bei 0°C 30 Minuten nach, dann wird 20 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 81 mg 5-{2-[Cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylidene}-thiazolidin-2,4-dion als weißen Feststoff. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (426.54), MS(ESI): 427 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

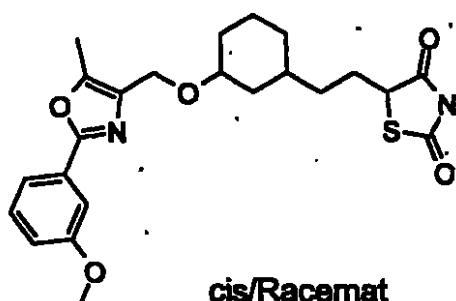


81 mg 5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylidene}-thiazolidin-2,4-dion werden in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 10 mg Paladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 9 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Anschließend wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 60 mg 5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion als Lyophilisat. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (428.55), MS(ESI): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Beispiel XXXII

5-(2-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion

Analog zu Beispiel XXXI wurde aus 5-(1-Hydroxy-2-{cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion die Verbindung 5-(2-{cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion erhalten.



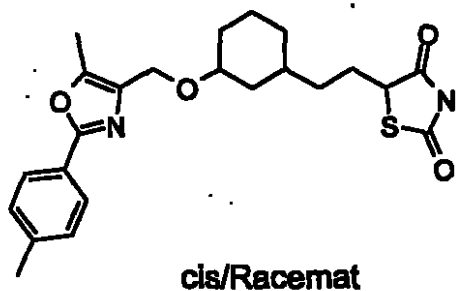
10

$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

Beispiel XXXIII

15 5-(2-{cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion

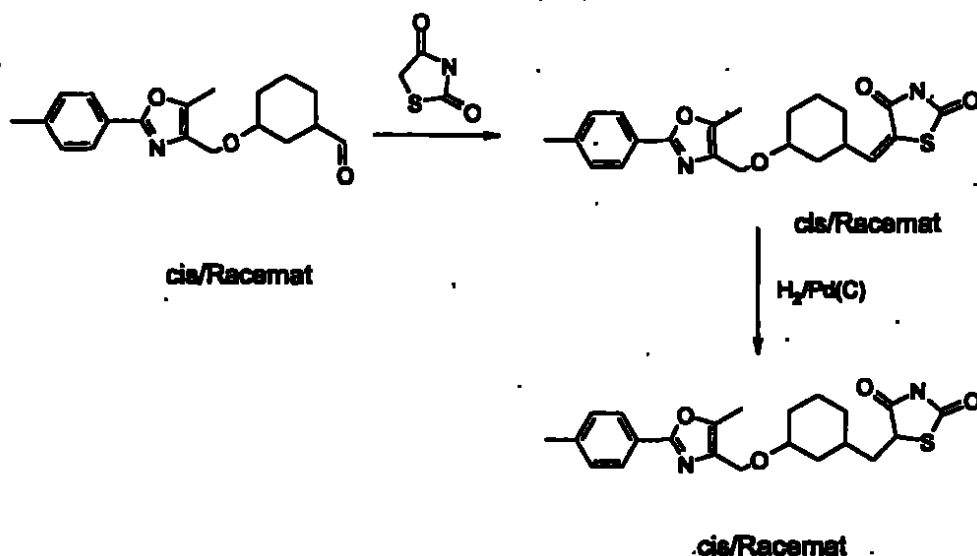
Analog zu Beispiel XXXI wurde aus 5-(1-Hydroxy-2-{cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion die Verbindung 5-(2-{cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl}-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion erhalten.



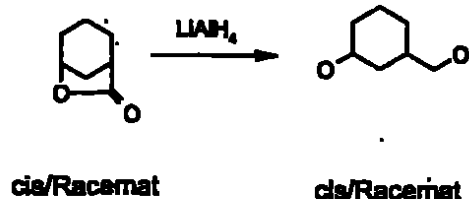
$C_{23}H_{28}N_2O_4S$ (428.55), MS(ESI): 429 ($M+H^+$).

Beispiel XXXIV

5 5-[1-[cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion



10 cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol

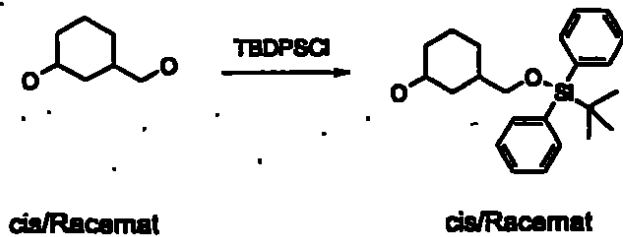


10 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 15 unter Eiskühlung mit 160 ml einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und durch Zugabe einer 5%igen Zitronensäurelösung ein neutraler pH-Wert eingestellt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 10.5 g cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol als farbloses Öl. $C_7H_{14}O_2$ (130.13), R_f (Ethylacetat) = 0.14.

5

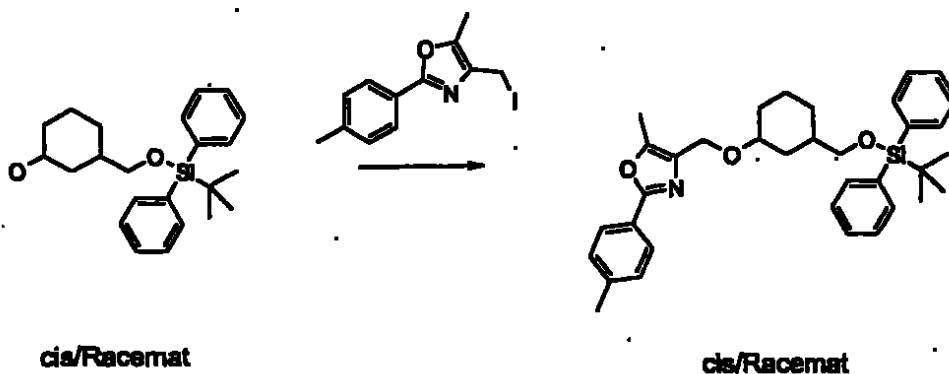
cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol



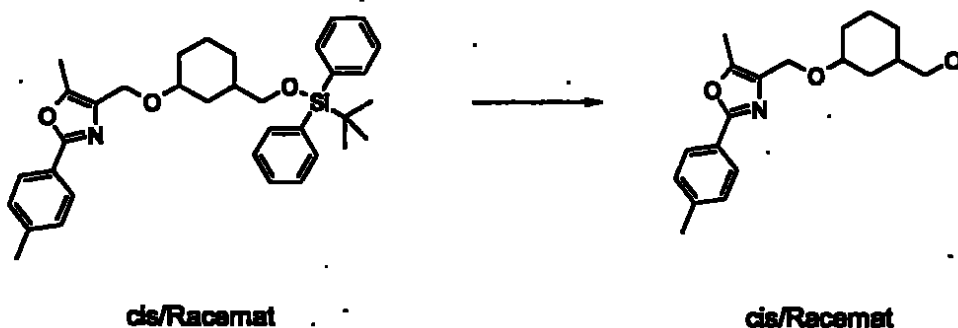
- 10 10.5 g cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und mit 23 ml tert-Butyl-diphenyl-silanylschlorid, 8.0 g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Das Dimethylformamid wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Ethylacetat gelöst und fünfmal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über
- 15 Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27.0 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol als Öl. $C_{23}H_{32}O_2Si$ (368.6), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.42.

cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-

20 oxazol



6.4 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol werden mit 6.5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 2 g Natriumhydrid und 5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol zugegeben. Nach 4 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 400 ml Essigsäureethylester verdünnt und fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g 4-cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als Öl. $C_{35}H_{43}NO_3Si$ (553.28), $R_f(n\text{-Heptan:Ethylacetat} = 2:1) = 0.50$.



6.8 g 4-cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-
20 tolyl-oxazol werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 40 ml einer 1M Lösung
von Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Es wird 1 Stunde auf 50 °C erwärmt,
anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand
an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 5:1=> 1:1 gereinigt. Man erhält
1.0 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol als Öl.
25 C₁₉H₂₅NO₃ (315.42), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.13.